

IL

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

013012285

WPI Acc No: 2000-184136/200017

XRAM Acc No: C00-057966

Wolframin, a transmembrane protein and related DNA useful f r diagnosis and therapy of Wolfram Syndrome, especially where there is a tendency to psychiatric disease

Patent Assignee: UNIV MUENCHEN MAXIMILIANS LUDWIG (UYMU-N)

Inventor: MEITINGER T; STROM T

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19845277	C1	20000309	DE 1045277	A	19981001	200017 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1045277 A 19981001

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 19845277	C1	25	C07K-014/435		

Abstract (Basic): DE 19845277 C1

Abstract (Basic):

NOVELTY - A transmembrane protein (Wolframin) comprises a 1049 residue amino acid sequence, or a protein where one or more amino acids vary in the amino acid sequence and which is suitable as a transmembrane protein and its DNA sequence hybridizes with the 3628 bp DNA sequence, both fully defined in the specification.

DETAILED DESCRIPTION - INDEPENDENT CLAIMS are also included for the following:

- (1) a DNA encoding Wolframin of the novelty;
- (2) a DNA suitable for detection of Wolframin sequences comprising an intron-exon sequence of 14 sequences, fully defined in the specification or a primer sequence of 26 sequences, fully defined in the specification;
- (3) an expression plasmid comprising the DNA of (1);
- (4) a transformant containing the expression plasmid of (3);
- (5) a method of producing Wolframin comprising cultivating the transformant of (4) under suitable conditions; and
- (6) an antibody directed against Wolframin.

ACTIVITY - Anti-Wolfram Syndrome.

MECHANISM OF ACTION - Gene Therapy.

USE - Wolframin and DNA encoding it are useful for diagnosis and/or therapy of Wolfram Syndrome, in particular where there is a tendency to psychiatric disease (claimed).

pp; 25 DwgNo 0/4



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Patentschrift**
⑩ **DE 198 45 277 C 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
C 07 K 14/435
C 07 K 16/18
A 61 K 38/17
A 61 K 31/70
C 12 N 15/63
C 12 N 15/12

⑲ Aktenzeichen: 198 45 277.2-41
⑳ Anmeldetag: 1. 10. 1998
㉑ Offenlegungstag: -
㉒ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 9. 3. 2000

DE 198 45 277 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ Patentinhaber:
Ludwig-Maximilians-Universität München, 80539
München, DE

⑦④ Vertreter:
Patentanwälte Dr. Bernard Huber, Dr. Andrea
Schüßler, 81825 München

⑦② Erfinder:
Strom, Tim-M., Dr., 80798 München, DE; Meitinger,
Thomas, 81667 München, DE

⑤⑤ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
J. Bacteriol. 148, 1981, S.265-273;

⑤④ Transmembran-Protein

⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft ein Transmembran-Protein, eine für ein solches Protein kodierende DNA und Teile davon sowie ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Proteins. Ferner betrifft die Erfindung gegen das Protein gerichtete Antikörper sowie die Verwendung der DNA und des Proteins zur Diagnose und/oder Therapie des Wolfram Syndroms bzw. von psychiatrischen Erkrankungen.

DE 198 45 277 C 1

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Transmembran-Protein, eine für ein solches Protein kodierende DNA und Teile davon sowie ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Proteins. Ferner betrifft die Erfindung gegen das Protein gerichtete Antikörper sowie die Verwendung der DNA und des Proteins zur Diagnose und/oder Therapie des Wolfram-Syndroms bzw. von psychiatrischen Erkrankungen.

Das Wolfram-Syndrom ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, die sich durch verschiedene Merkmale, wie Diabetes mellitus, Diabetes insipidus, Atrophie des Sehnervs, Taubheit, Ataxie und periphere Neuropathie, auszeichnet. Ferner findet man bei Patienten mit Wolfram-Syndrom Neigung zu psychiatrischen Erkrankungen.

Die Ursache des Wolfram-Syndroms ist nicht bekannt. Es gibt lediglich Hinweise, daß bei dieser Erkrankung ein Genlocus auf dem Chromosom 4p16 beeinflusst ist, wobei der Genlocus zwischen den Genmarkern D4S432 und D4S431 liegen soll. Diese Hinweise reichen allerdings nicht aus, das Wolfram-Syndrom auf molekularer Ebene zu verstehen.

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein Mittel bereitzustellen, mit dem das Wolfram-Syndrom ursächlich untersucht und ggfs. Wege aufgezeigt werden können, mit denen in diese Erkrankung eingegriffen werden kann.

Erfindungsgemäß wird dies durch die Gegenstände in den Patentansprüchen erreicht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit ein bei dem Wolfram-Syndrom bzw. psychiatrischen Erkrankungen beeinflusstes Transmembran-Protein (Wolframin) und eine für ein solches Protein kodierende DNA. Mit diesen Mitteln ist eine ursächliche Untersuchung des Wolfram-Syndroms bzw. von psychiatrischen Erkrankungen und ein gezieltes Eingreifen in diese Erkrankungen möglich.

Die vorliegende Erfindung beruht auf den Erkenntnissen des Anmelders, daß ein Protein, das sich als Transmembran-Protein (Wolframin) eignet, bei dem Wolfram-Syndrom stark verändert ist, d. h. beide Allele weisen Mutationen derart auf, daß kein funktionsfähiges Wolframin mehr gebildet wird. Ferner hat er erkannt, daß Wolframin bei psychiatrischen Erkrankungen schwach verändert ist, d. h. es liegt ein Wolframin in verringer Menge und/oder Funktion vor. Der Anmelder hat eine für Wolframin kodierende DNA auf dem Chromosom 4p16 zwischen den Genmarkern D4S2354 und D4S431 identifiziert. Diese DNA wird mit (WM1) bezeichnet. Ferner hat der Anmelder zwischen diesen Genmarkern auch DNAs für ein Dihydropyrimidinase-verwandtes Protein 1 (DRP-1-DNA), für die γ -Isoform der B-Regulationsuntereinheit von Proteinphosphatase 2A (BRg-DNA), für ein Protein, das Homologien zum Protein KIAA0555 aufweist (WM3-DNA), und für ein Protein unbekannter Funktion identifiziert (WM4-DNA). Der Anmelder hat WM1 charakterisiert. Die DNA umfaßt 8 Exons und erstreckt sich über etwa 33 kb auf dem Genom. Eine etwa 3,6 kb große cDNA kodiert für ein etwa 100 kD großes, 890 Aminosäuren umfassendes Transmembran-Protein (Wolframin) (vgl. Fig. 1, 2 und 3). Dieses Protein umfaßt eine hydrophobe Zentraldomäne (Aminosäuren 330-650) mit 9 helikalen Transmembran-Segmenten. WM1 wird in vielen Geweben, z. B. Herz, Gehirn, Plazenta, Lunge, Leber, Skelettmuskel, Niere und Pankreas, exprimiert. Der Anmelder hat erkannt, daß Mutationen in Wolframin ursächlich für das Wolfram-Syndrom bzw. psychiatrische Erkrankungen sein können. Dies hat er in einer Studie erkannt, in der er eine Vielzahl von Patienten mit Wolfram-Syndrom bzw. psychiatrischen Erkrankungen untersucht hat. Eine Auswahl dieser Patienten und der Wolframin-Mutationen auf DNA-Ebene sind in den Tabellen 1 und 2 angegeben. Die Mutationen von Tabelle 2 umfassen Stop- und Leseraster-Mutationen wie auch Insertionen und Deletionen.

Erfindungsgemäß werden die Erkenntnisse des Anmelders genutzt, ein Transmembran-Protein (Wolframin) bereitzustellen, umfassend die Sequenz von Fig. 3 oder eine hiervon durch ein oder mehrere Aminosäuren unterschiedliche Aminosäuresequenz, wobei die DNA der letzteren Aminosäuresequenz mit der DNA von Fig. 3 hybridisiert.

Der Ausdruck "eine durch ein oder mehrere Aminosäuren unterschiedliche Aminosäuresequenz" umfaßt jegliche für ein Wolframin kodierende Aminosäuresequenz, deren DNA-Sequenz mit der DNA von Fig. 3 hybridisiert und u. a. für die vorstehend angegebene Zentraldomäne kodiert. Die DNA-Sequenz kann sich von der DNA von Fig. 3 durch Additionen, Deletionen, Substitutionen und/oder Inversionen von ein oder mehreren Basenpaaren unterscheiden. Insbesondere kann die DNA-Sequenz ein oder mehrere der in Tabelle 2 angegebenen Mutationen aufweisen. Der Ausdruck "Hybridisierung" weist auf eine Hybridisierung unter üblichen Bedingungen, insbesondere bei 20°C unter dem Schmelzpunkt der Sequenz hin.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Nukleinsäure, die für Wolframin kodiert. Die Nukleinsäure kann eine RNA oder eine DNA, z. B. eine cDNA, sein. Bevorzugt ist eine DNA gemäß Anspruch 2.

Der Ausdruck "eine durch ein oder mehrere Basenpaare unterschiedliche DNA" umfaßt jegliche für ein Wolframin kodierende DNA-Sequenz, die mit der DNA von Fig. 3 hybridisiert und u. a. für die vorstehend angegebene Zentraldomäne kodiert. Die DNA-Sequenz kann sich von der DNA von Fig. 3 durch Additionen, Deletionen, Substitutionen und/oder Inversionen von ein oder mehreren Basenpaaren unterscheiden. Insbesondere kann die DNA-Sequenz ein oder mehrere der in Tabelle 2 angegebenen Mutationen aufweisen. Auch kann die DNA-Sequenz jene von Fig. 2 sein. Hinsichtlich des Ausdrucks "Hybridisierung" wird auf vorstehende Ausführungen entsprechend verwiesen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine DNA, die sich zum Nachweis von Nukleinsäuresequenzen von Wolframin, z. B. zum Nachweis von Mutationen, eignet. Insbesondere eignet sich die DNA als Primer bzw. Primer-Paar für ein PCR-Verfahren. Eine solche DNA umfaßt eine der in Tab. 3 angegebenen Sequenzen oder eine hiervon durch ein oder mehrere Basen unterschiedliche Sequenz, wobei letztere mit der komplementären Sequenz der in Tab. 3 angegebenen DNA hybridisiert.

Der Ausdruck "eine durch ein oder mehrere Basen unterschiedliche Sequenz" umfaßt jegliche Sequenz, die mit der komplementären Sequenz der in Tab. 3 angegebenen DNA hybridisiert. Die Sequenz kann sich von der DNA von Tab. 3 durch Additionen, Deletionen, Substitutionen und/oder Inversionen von ein oder mehreren Basen unterscheiden. Hinsichtlich des Ausdrucks "Hybridisierung" wird auf vorstehende Ausführungen entsprechend verwiesen.

Eine erfindungsgemäße DNA kann als solche oder in Kombination mit jeglicher anderen DNA vorliegen. Insbesondere kann eine erfindungsgemäße, für Wolframin kodierende DNA in einem Expressionsvektor vorliegen. Beispiele solcher sind dem Fachmann bekannt. Im Falle eines Expressionsvektors für E.coli sind dies z. B. pGEMEX, pUC-Derivate,

pGEX-2T, pET3b und pQE-8. Für die Expression in Hefe sind z. B. pY100 und Ycpad1 zu nennen, während für die Expression in tierischen Zellen z. B. pKCR, pEFBOS, cDM8 und pCEV4 anzugeben sind. Für die Expression in Insektenzellen eignet sich besonders der Baculovirus-Expressionsvektor pAcSGHisNT-A.

Der Fachmann kennt geeignete Zellen, um die erfindungsgemäße, in einem Expressionsvektor vorliegende DNA zu exprimieren. Beispiele solcher Zellen umfassen die E.coli-Stämme HB101, DH1, x1776, JM101, JM109, BL21 und SG 13009, den Hefe-Stamm *Saccharomyces cerevisiae* und die tierischen Zellen L, NIH 3T3, FM3A, CHO, COS, Vero und HeLa sowie die Insektenzellen sf9.

Der Fachmann weiß, in welcher Weise die erfindungsgemäße DNA in einen Expressionsvektor inseriert werden muß. Ihm ist auch bekannt, daß diese DNA in Verbindung mit einer für ein anderes Protein bzw. Peptid kodierenden DNA inseriert werden kann, so daß die erfindungsgemäße DNA in Form eines Fusionsproteins exprimiert werden kann.

Desweiteren kennt der Fachmann Bedingungen, transformierte bzw. transfizierte Zellen zu kultivieren. Auch sind ihm Verfahren bekannt, das durch die erfindungsgemäße DNA exprimierte Protein bzw. Fusionsprotein zu isolieren und zu reinigen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein gegen ein vorstehendes Protein bzw. Fusionsprotein gerichteter Antikörper. Ein solcher Antikörper kann durch übliche Verfahren hergestellt werden. Er kann polyklonal bzw. monoklonal sein. Zu seiner Herstellung ist es günstig, Tiere, insbesondere Kaninchen oder Hühner für einen polyklonalen und Mäuse für einen monoklonalen Antikörper, mit einem vorstehenden (Fusions)protein oder Fragmenten davon zu immunisieren. Weitere "Booster" der Tiere können mit dem gleichen (Fusions)protein oder Fragmenten davon erfolgen. Der polyklonale Antikörper kann dann aus dem Serum bzw. Eigelb der Tiere erhalten werden. Für den monoklonalen Antikörper werden Milzzellen der Tiere mit Myelomzellen fusioniert.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Kit. Ein solcher umfaßt eine oder mehrere der folgenden Komponenten:

- (a) eine erfindungsgemäße DNA,
- (b) ein erfindungsgemäßes Transmembran-Protein (Wolframin),
- (c) einen erfindungsgemäßen Antikörper, sowie
- (d) übliche Hilfsstoffe, wie Träger, Puffer, Lösungsmittel, Kontrollen, etc.

Von den einzelnen Komponenten können jeweils ein oder mehrere Vertreter vorliegen. Hinsichtlich der einzelnen Ausdrücke wird auf vorstehende Ausführungen verwiesen. Diese gelten hier entsprechend.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht es, das Wolfram-Syndrom bzw. psychiatrische Erkrankungen ursächlich zu untersuchen. Mit einem erfindungsgemäßen Antikörper kann Wolframin nachgewiesen werden. Es kann eine Beziehung von Wolframin in Wildtyp- wie auch in mutierter Form zu vorstehenden Erkrankungen hergestellt werden. Ferner kann mit Wolframin ein gegen dieses Protein gerichteter Autoantikörper nachgewiesen werden. Beide Nachweise können durch übliche Verfahren, insbesondere einen Western Blot, einen ELISA, eine Immunpräzipitation oder durch Immunfluoreszenz, erfolgen. Desweiteren kann mit einer erfindungsgemäßen Nukleinsäure, insbesondere einer DNA und hiervon abgeleiteten Primern, die Organisation und die Expression des für Wolframin kodierenden Gens nachgewiesen werden. Dieser Nachweis kann in üblicher Weise, insbesondere in einem Southern Blot oder über "in situ" Hybridisierung, erfolgen.

Desweiteren eignet sich die vorliegende Erfindung, Maßnahmen für und gegen das Vorliegen von Wolframin in Personen zu ergreifen. Mit einem erfindungsgemäßen Antikörper kann Wolframin inhibiert werden. Andererseits kann mit Wolframin, insbesondere nach Kopplung an ein vom Körper nicht als fremd angesehenes Protein, z. B. Transferrin oder BSA, die Menge von Wolframin in Personen erhöht werden. Entsprechendes kann auch mit einer erfindungsgemäßen Nukleinsäure, insbesondere einer DNA, erreicht werden, die unter die Kontrolle eines konstitutiven bzw. in bestimmten Geweben, induzierbaren Promotors gestellt wird und nach ihrer Expression zur Bereitstellung von Wolframin in den Personen bzw. in bestimmten Geweben dieser führt.

Somit stellt die vorliegende Erfindung Mittel dar, das Wolfram-Syndrom bzw. psychiatrische Erkrankungen, besser zu diagnostizieren und in diese Erkrankungen therapeutisch eingreifen zu können. Letzteres umfaßt auch die Bereitstellung von Arzneimitteln, die auf der Basis eines erfindungsgemäßen Gegenstandes entwickelt worden sind.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen.

Fig. 1 zeigt die physikalische Karte eines Bereiches von Chromosom 4p16, wobei zwischen den Genmarkern D4S2354 und D4S431 die erfindungsgemäße DNA WM1 liegt. Ferner sind die DNAs WM3, WM4, DRP-1 und BRg (vgl. vorstehend) angegeben. Desweiteren sind die überlappenden PAC-Klone C0069D13, C0164F16, C041-3E14, C0317F06, C0435P12 und C0052122 angegeben. Am unteren Figurenrand sind weitere Genmarker aufgeführt.

Fig. 2 zeigt die Sequenz einer genomischen, für ein Transmembran-Protein (Wolframin) kodierenden DNA. Die Exons 1-8 sind endständig angegeben.

Fig. 3 zeigt die DNA- und Aminosäuresequenzen eines erfindungsgemäßen Transmembran-Proteins (Wolframin). In der DNA-Sequenz befindet sich das ATG-Startcodon zwischen den Basenpaaren 158-160 und das TGA-Stopcodon zwischen den Basenpaaren 2829-2831. Die Exons 1-8 sind endständig angegeben.

Fig. 4 zeigt den Nachweis von Sequenzen eines erfindungsgemäßen Transmembran-Proteins (Wolframin) in Geweben.

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1: Nachweis einer Wolframin-Sequenz in Geweben

Es wird Poly A⁺-RNA verschiedener Gewebe, wie Herz, Gehirn, Plazenta, Lunge, Leber, Skelettmuskel, Niere und

Pankreas, käuflich (Clontech) erworben. Diese wird einer Polyacrylamid-Gelelektrophorese mit anschließender Northern Blot-Hybridisierung unterzogen. Als Hybridisierungsprobe wird eine [$\alpha^{32}\text{P}$]dCTP markierte Wolframin-spezifische DNA, WM1E7-2-5, verwendet. Die Hybridisierung erfolgt bei 65°C in Church-Puffer mit anschließenden Waschschr

5 tiert.

Es zeigt sich, daß eine Wolframin-Sequenz in verschiedenen Geweben exprimiert wird. Die Größe der exprimierten Sequenz liegt bei etwa 3,6 kb.

Beispiel 2: Herstellung und Reinigung eines Transmembran-Proteins (Wolframin)

10

Die DNA von Fig. 3 wird mit BAMHI-Linkern versehen, mit BamHI nachgespalten und in den mit BamHI gespalte

nen Expressionsvektors pQE-8 (Qiagen) inseriert. Es wird das Expressionsplasmid pQE-8/Wolframin erhalten. Ein sol

ches kodiert für ein Fusionsprotein aus 6 Histidin-Resten (N-Terminuspartner) und dem erfindungsgemäßen Wolframin

von Fig. 3 (C-Terminuspartner). pQE-8/Wolframin wird zur Transformation von E.coli SG 13009 (vgl. Gottesman, S. et

15 al., J. Bacteriol. 148, (1981), 265-273) verwendet. Die Bakterien werden in einem LB-Medium mit 100 µg/ml Ampicil

lin und 25 µg/ml Kanamycin kultiviert und 4 h mit 60 µM Isopropyl- β -D-Thiogalactopyranosid (IPTG) induziert. Durch

Zugabe von 6 M Guanidinhydrochlorid wird eine Lyse der Bakterien erreicht, anschließend wird mit dem Lysat eine

Chromatographie (Ni-NTA-Resin) in Gegenwart von 8 M Harnstoff entsprechend der Angaben des Herstellers (Qiagen)

des Chromatographie-Materials durchgeführt. Das gebundene Fusionsprotein wird in einem Puffer mit pH 3,5 eluiert.

20 Nach seiner Neutralisierung wird das Fusionsprotein einer 18 % SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese unterworfen

und mit Coomassie-Blau angefärbt (vgl. Thomas, J. O. und Kornberg, R. D., J. Mol. Biol. 149 (1975), 709-733).

Es zeigt sich, daß ein erfindungsgemäßes (Fusions)protein in hochreiner Form hergestellt werden kann.

Beispiel 3: Herstellung und Nachweis eines erfindungsgemäßen Antikörpers

25

Ein erfindungsgemäßes Fusionsprotein von Beispiel 2 wird einer 18% SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese unter

zogen. Nach Anfärbung des Gels mit 4 M Natriumacetat wird eine ca. 100 kD Bande aus dem Gel herausgeschnitten und

in Phosphat gepufferter Kochsalzlösung inkubiert. Gel-Stücke werden sedimentiert, bevor die Proteinkonzentration des

Überstandes durch eine SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese, der eine Coomassie-Blau-Färbung folgt, bestimmt wird.

30 Mit dem Gel-gereinigten Fusionsprotein werden Tiere wie folgt immunisiert:

Immunisierungsprotokoll für polyklonale Antikörper im Kaninchen

35

Pro Immunisierung werden 35 µg Gel-gereinigtes Fusionsprotein in 0,7 ml PBS und 0,7 ml komplettem bzw. inkom

plettem Freund's Adjuvans eingesetzt.

Tag 0: 1. Immunisierung (komplettes Freund's Adjuvans)

Tag 14: 2. Immunisierung (inkomplettes Freund's Adjuvans; icFA)

Tag 28: 3. Immunisierung (icFA)

Tag 56: 4. Immunisierung (icFA)

40

Tag 80: Ausbluten

Das Serum des Kaninchens wird im Immunoblot getestet. Hierzu wird ein erfindungsgemäßes Fusionsprotein von Bei

spiel 1 einer SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese unterzogen und auf ein Nitrocellulosefilter übertragen (vgl. Khyse-

Andersen, J., J. Biochem. Biophys. Meth. 10, (1984), 203-209). Die Western Blot-Analyse wurde wie in Bock, C.-T. et

al., Virus Genes 8, (1994), 215-229, beschrieben, durchgeführt. Hierzu wird das Nitrocellulosefilter eine Stunde bei

45 37°C mit einem ersten Antikörper inkubiert. Dieser Antikörper ist das Serum des Kaninchens (1 : 10000 in PBS). Nach

mehreren Waschschr

itten mit PBS wird das Nitrocellulosefilter mit einem zweiten Antikörper inkubiert. Dieser Antikör

per ist ein mit alkalischer Phosphatase gekoppelter monoklonaler Ziege Anti-Kaninchen-IgG-Antikörper (Dianova)

(1 : 5000) in PBS. Nach 30-minütiger Inkubation bei 37°C folgen mehrere Waschschr

itte mit PBS und anschließend die

alkalische Phosphatase-Nachweisreaktion mit Entwicklerlösung (36 µM 5'Bromo-4-chloro-3-indolylphosphat, 400 µM

50 Nitroblau-tetrazolium, 100 mM Tris-HCl, pH 9.5, 100 mM NaCl, 5 mM MgCl₂) bei Raumtemperatur, bis Banden sicht

bar werden.

Es zeigt sich, daß erfindungsgemäße, polyklonale Antikörper hergestellt werden können.

Immunisierungsprotokoll für polyklonale Antikörper im Huhn

55

Pro Immunisierung werden 40 µg Gel-gereinigtes Fusionsprotein in 0,8 ml PBS und 0,8 ml komplettem bzw. inkom

plettem Freund's Adjuvans eingesetzt.

Tag 0: 1. Immunisierung (komplettes Freund's Adjuvans)

Tag 28: 2. Immunisierung (inkomplettes Freund's Adjuvans; icFA)

60

Tag 50: 3. Immunisierung (icFA)

Aus Eigelb werden Antikörper extrahiert und im Western Blot getestet. Es werden erfindungsgemäße, polyklonale An

tikörper nachgewiesen.

Immunisierungsprotokoll für monoklonale Antikörper der Maus

65

Pro Immunisierung werden 12 µg Gel-gereinigtes Fusionsprotein in 0,25 ml PBS und 0,25 ml komplettem bzw. in

komplettem Freund's Adjuvans eingesetzt; bei der 4. Immunisierung ist das Fusionsprotein in 0,5 ml (ohne Adjuvans)

gelöst.

Tag 0: 1. Immunisierung (komplettes Freund's Adjuvans)
 Tag 28: 2. Immunisierung (inkomplettes Freund's Adjuvans; icFA)
 Tag 56: 3. Immunisierung (icFA)
 Tag 84: 4. Immunisierung (PBS)
 Tag 87: Fusion

Überstände von Hybridomen werden im Western Blot getestet. Erfindungsgemäße, monoklonale Antikörper werden nachgewiesen.

Tabelle 1

Klinische Ausprägungen in Patienten mit Wolfram-Syndrom										
Familie	Patient Ge- schlecht	Alter	Diabetes mellitus	Progressive Abnormales Sehtrigraphie Audiogram	Diabetes insipidus	Nierentrakt- Abnormalität				
1	5519	w	22	6 y	+	6 y	+			5
2	13883	w	11	4 y	-	-	+			10
	13775	w	20	9 y	17 y	15 y	+			15
3	13776	m	17	10 y	13 y	15 y	+			20
	13766	w	26	13 y	13 y	-	-			25
4	13070	w	22	4 y	19 y	-	+			30
5	13885	w	35	8 y	+	-	+			35
6	13062	w	25	7 y	9 y	22 y	24 y			40
7	13076	m	26	11 y	17 y	17 y	-			45
8	13073	w	35	6 y	5 y	-	15 y			50
9	13781	m	19	4 y	10 y	6 y	10 y			55
10	13782	m	16	14 y	15 y	15 y	15 y			60
11	13783	w	12	11 y	6 y	6 y	-			65
12	12131	m		+	+	+				
	12132	m		+	+	+				

^aAlter zum Zeitpunkt der Studie

Tabelle 1 Fortsetzung

Familie	Patient	Neurologische Abnormalität	Andere Komplikationen	Bluts- verwandschaft
1	5519	Ataxie, Nystagmus	retardierte Sexualreifung Depression	-
	13883	-	-	-
2	13775	-	-	-
	13776	-	retardierte Sexualreifung	-
3	13766	-	-	+
4	13070	abnormales EEG	psychiatrische Erkrankung	-
5	13885	-	Catarakt	-
6	13062	Ataxie, Nystagmus	-	-
7	13076	-	retardierte Sexualreifung mentale Retardierung	-
8	13073	Ataxie	Catarakt psychiatrische Erkrankung "ragged red fibers"	-
9	13781	abnormales EEG	retardierte Sexualreifung	+
10	13782	-	-	-
11	13783	Ataxie	-	-

Tabelle 2

Mutationen an 7 Familien mit Wolfram-Syndrom

<u>Familie</u>	<u>Patient</u>	<u>Mutation</u>	<u>Typ</u>	<u>Exon</u>	
1	5519	1380del19 ^a	9 bp Deletion	8	5
2	13775	460 + 1G > AH ^a	5' Splice-Signal	4	10
4	13070	599delT ^a	Leserahmen- verschiebung	5	
6	13062	Q226X, 676C > T Q819X, 2455C > T	Stop Stop	6 8	15
8	13073	Q366X, 1096C > T Q520X, 1558C > T	Stop Stop	8 8	20
9	13781	1523delAT ^a	Leserahmen- verschiebung	8	25
12	12131	2164ins24 ^a	24 bp Insertion	8	30

^ahomozygote Mutationen

Tabelle 3

Wolframin kodierende Region: Intron-Exon Struktur und PCR/Sequenzierungs-Primer

a) Intron-Exon Organisation der Wolframin-DNA

Exon länge (bp)	Donor Splice- stelle	Intron- länge (bp)	Acceptor Splice- stelle
1	157 GAP	>6700	ttgacttttttccagcag/GMVGACTCC
2	233 GACGGACACCG/gtaaggagcaggctggaa	9405	ttgttttttttctgtttaag/GGCCATACAAA
3	83 ACAGACTGAG/gtgaggactcgggtgccggc	1811	gactgggtgtctgtgttcag/GTGGGGAAGC
4	145 GACAGAGAG/gtgggtctgtgtgaggtta	2065	gaccacatctatccctcag/GCATCAGCTC
5	171 AACGAGCAG/gtgcgaggatccacctggg	549	atcacacctgtcccttcag/MVGGAGGGCC
6	81 GGCAGCGAGT/gtgcgagtcagcccttgcgc	3043	tgtttttctcatgttctcag/CCNAGNACTPA
7	149 GCGTCVTAAG/gtgcgagtcagcccttgcgc	>(600)	acgtaccatcttttcccccag/GTGGTCAAGT
8	1812 TGA		

Die Exon- und Intronsequenzen sind in Groß- bzw. Kleinbuchstaben angegeben.

b) Primer für PCR-Amplifikation und Sequenzierung von Wolframin-Exons

Exon	Sense-Primer	Antisense Primer	PCR Produktgröße (bp)
2	CTGATGTGCTGACCTTG	CTGAACTCCCGAGCCTG	311
3	GAACACCTCTATGCTTGTG	ATCTCAGGACCCGACACTTC	272
4	CGGAGATCTGGAGGCTGAC	CACCCCTCCAGAGGCTGTTTC	234
5	ACAAGGCTCTTGACCAATC	GTGCCAGGGGTAACTCTC	225
6	CTGTATATCTACCTGTGCC	GAGTCGACAGGAAAGGAG	186
7	CTCCACCTGAACCCACTCA	ACCGGCTCTTGTTCATC	301
8-1	TTCCACCTGACCACTTTCC	CACATCCAGGCTGGGCTC	334
8-2	AGAACTTCGCACTCCCTAC	TCAGGTAAGGCTCAATCAAG	330
8-3	CTATGCTCTCTGCTGCTCC	GGGCAAGAGGAGGAGGAG	307
8-4	GTGAGCTCTCTGCTGCTATC	CCCTCTGAGCGGTACATAG	346
8-5	ATCCTGGTGTGCTGCTACG	GTGAGGCGGCGCATCTCAG	300
8-6	CGGTGACTGACATCGACAC	GCTGAATCTCATGAGGCTG	356
8-7	CAGCAGGAGGTTCAAGAC	CCTCATGGCAACATGCTC	300

Patentansprüche

1. Transmembran-Protein (Wolframin), umfassend die Aminosäuresequenz von Fig. 3, wobei Fig. 3 Bestandteil dieses Anspruchs ist, oder eine hiervon durch ein oder mehrere Aminosäuren unterschiedliche Aminosäuresequenz, wobei sich das Protein der letzteren Aminosäuresequenz als Transmembran-Protein (Wolframin) eignet und seine DNA-Sequenz mit der DNA von Fig. 3 hybridisiert.
2. DNA, kodierend für Wolframin nach Anspruch 1, umfassend:
 - (a) Die DNA von Fig. 3, wobei Fig. 3 Bestandteil dieses Anspruchs ist, oder eine hiervon durch ein oder mehrere Basenpaare unterschiedliche DNA, wobei letztere DNA für ein Protein kodiert, das sich als Transmembran-Protein (Wolframin) eignet, und mit der DNA von Fig. 3 hybridisiert, oder
 - (b) eine mit der DNA von (a) über den degenerierten genetischen Code verwandte DNA.
3. DNA nach Anspruch 2, wobei die DNA ein oder mehrere der in Tabelle 2, wobei Tabelle 2 Bestandteil dieses Anspruchs ist, angegebenen Mutationen aufweist.
4. DNA nach Anspruch 2, wobei die DNA jene von Fig. 2 ist, wobei Fig. 2 Bestandteil dieses Anspruchs ist.
5. DNA, geeignet zum Nachweis von Wolframin-Sequenzen, umfassend eine der in Tab. 3, wobei Tab. 3 Bestandteil dieses Anspruchs ist, angegebenen Sequenzen oder eine hiervon durch ein oder mehrere Basen unterschiedliche Sequenz, wobei letztere Sequenz einen Intron-Exon-Übergang einer Wolframin-DNA oder einen Primer für eine PCR-Amplifikation von Wolframin-Exons darstellt und mit der komplementären Sequenz der in Tab. 3 angegebene

nen DNA hybridisiert.

6. Expressionsplasmid, umfassend die DNA nach einem der Ansprüche 2-4.

7. Transformante, enthaltend das Expressionsplasmid nach Anspruch 6.

8. Verfahren zur Herstellung von Wolframin, umfassend die Kultivierung der Transformante nach Anspruch 7 unter geeigneten Bedingungen.

9. Antikörper, gerichtet gegen Wolframin nach Anspruch 1.

10. Verwendung von Wolframin nach Anspruch 1 oder einer DNA nach einem der Ansprüche 2-5 zur Diagnose und/oder Therapie des Wolfram-Syndroms bzw. von psychiatrischen Erkrankungen.

11. Verwendung von Wolframin nach Anspruch 1 oder einer DNA nach einem der Ansprüche 2-5 zur Entwicklung von Arzneimitteln.

Hierzu 16 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

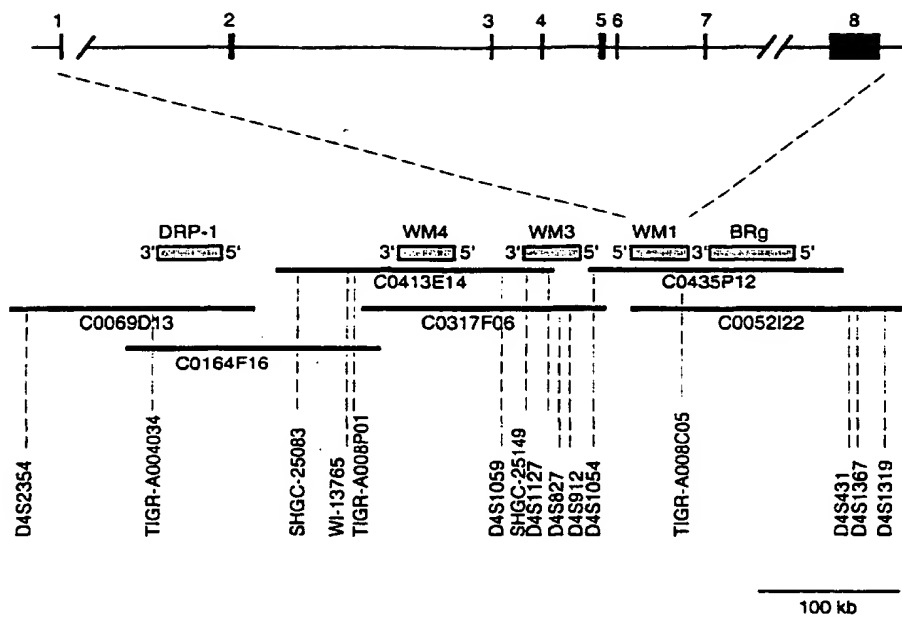


Fig. 1

Fig. 2

wolframin-genomisch

1

GATGGACTCCAACACTGCTCCGCTGGGCCCCCTGCCCCACAGCCCCCGC
CAGCACCGCAGCCCCAGGCGCTTCCCGACTCAATGCCACAGCTCGTTG
GAGCAGGAGAGGAGCGAAGGGCCCCGAGCACCGGACCCAGGCTGGCCC
TGGCCCTGGTGTAGAGACGCGAGCGCCCCCGCTGAACCCACAGGCCAGC
ATACCAGGAGCCGGGAAAGAGCAGACGGCACCGTAAGGGAGCAGGCTGG
GAAGCCCCAGGCTGGGGATGTTCAAGGATAGCTGGGTGGGAACGGGGTTCA
GCCACCCCTGGAGGGTCCCCCGCCAGGTCTCTGCAGTTACAGATTGTG
CAGCTCCCATGCTGTGCACAGGCGTCCATCCAGTGGGGCTACCCACCTCC
TCAGAGCCTTGACCTGTCACTTTGTGGCACCCACTCGAGGTGGTCTG
GTGCCCCACTCTCTGCAGTCTTCTCTTCCAGGGCTCTGCAGCACT
TCACAGCTTCCATTGCAACAGCGTCCAAACATGTGGAGTAAATTCACGG
GCCCCCTGTAAACAACTAGGGTGGCAGGCCAGAGGTGACAGCCACACTCT
CGGGAGTGAGGCCACATGCGGGCGAAGCCCTTGGTGTGAGTTTCCCTCT
TCCCTGAGGGAGACTTGTGAGGGACGGGCGTCTTCACTTCACTCTGAG
GCGGGATGCTGGGGCCCTGGGTCTTCAAGGCAGAGCTGACTGAGGCCCT
TGGTCTTCAAGGCCGAGCTGACTGAGGCCCTGGGTGTTCAGGAGAGC
TGAGGCCCTTGGTGTTCACAGGCAGAGCTGACAGGCTTGTGTGTTCTGG
TGGTGTGATGTGAGGGTGGTGGGTGTGAGCCAGGGAGTCCGGCCCTGGG
CACCTTCTCCAGCTGACTCAGGCCCTCGGTACGCTTCACTTTGCTAGAG
AGGCCCTGCCAGGGAGGCTCAGTCCAGCTCATCACTGCCCTCTCTGCC
CATGCAGAGGCCCCAGAGCCATGGTGAGTGCCTGTGTGTACAGCCAGCT
TTTCCATGTGCCCTGCAGGACTCCTCATGGCAGTCTTGAAGGGGAAACTG
AGACACCGAGTCTAGGTGACTTGCCTAAGAGACCCAGCGGTGAGAGAGC
AGGTGCTCGAGTGGTCCAGGTTTCTTCTTGTCCAGTCAACCCACTGGC
AGGGCGGTGGGGCTCCCTGCTGTGGTCCAGCGCGCTGAGGCTCCCATG
TACCACCTATGCTGGGCGTCCCTTGGAAACTCACTGCAGCCCTGGGCC
TGTTTGTCTTTCATCTCTTAAAGATCACTGTGCTCTCTGTCTTGT
TTGGAGGCCCTCTGGGCGGATGAGGGCTGACCCCGGATTTGGGCCAGC
CTCAGGCTTCAAGGGGAAAGATACAGGGCTCGGAAAGCTTGGTTTCAAT
CTGGGTAATGAGAACAGCCCGCAAGGACAGAGTCCAAAGACTGTGTGTT
CAGATAAGAAGAGTCAGGAAGCAGCTGTGTTTGTGCTTGGTCTCC
AATGTGGGGTGGTGAAGAGCAAGCCCTGGGCGCTGCTGACAGCCAGT
CCCCACACTGGGCCCTGCAGCTGGGGCAGTGGGCATCCCTCTCCAGT
CACTGGTCACTGATGTGGCCAAAGCAGGCTTGGCCCTGCATGCTCAGTGG
CCGAGGGAGGGCAGGGCCAGGGTCCCTGCCAGTAGCAGCTGCTGCGAG
AATCTGTATTAGCTCCCTCATCCAGCCCAACATAGGTGGGTGAGCATCA
GTTGAAATACCAATAGGTAACAACAAGGTAGCTATTAACTGACACTTC
CCCGAGCTAGGCATCTTTTAGGGCATTAGCCCACTTGCCTCTTTAACAG
CCCTGGGAGGCAGGCTCTGCTGCTGCTCTGTTTTCAGATGGGAAACCGA
GGGATAGAGGGCTTAAGTAGATGACCCAGCGTCCCTGGTGGTGGTGAAGG
TGGAGGGGAGATTAAACATACCGTGGAGCTGTGCTCACTATGGGCCCTC
AGGTCACTGCGGCCAGGGATCCCATGTGCCAGGCTCAGAGAAGTGCAC
AGAGCAGGTGGGCTGTCCCTAGATCAGTGCCTGGCCAGGCCCTGGTGAC
AGGAGTGAAGGCTCAGTCTGCTCCCTCCGGGAGCCCTGAGCAATATGGGAG
ACAGGAGTGAACAAGGAACATACATTCTGGGGCTCATGTAGCGGGGGGAC
AAACCCACATTGCACTCCCTAGGGGACCCAGGAGGGCTGGTCACTCT
TCAGGGCATCAGGAAGACTGCTTGGAGGAGCATCTGCGGAGCCCATCT
GAGCTGCTCCTTGGCCGTACACTTGGGAAACAGGAGAAGAGCAGCCTTG
GGGTGCCCCCTCTCTGGTGTGCTTCCCTGAGGAACAGACCCCTTTTCAGC
CCTTCATTACGAAGGCTGGGAGGGGCTGCTTCAAGAAAGCTCACTGGG
TGGAGCCCCACACTTCTTCCCATCTTGGCTCTGTGGCTTGGCAAGTCA
CCTGCCACTTGGGAAACCACTGCCAACGGTCCGGGCTTGGAAAGCTCAGG
GGCTCTCTGGGCCAGACAGGTAAAGGAAACAGTCACTCCGGCTAGAAAG
AGACTGCAGGGAGTTGTGAGGCTCTTGGGCTGCCCTGTCAGGGCGGGA
CTCCTCATGGCAGCCCTGAGAGGGGAAACTGTGCTCTGTGTGGAGCGTGG
ATGCCACGCTGCTGAGAGGTGTGTCTGTCTGATTTTTCAGAGCAGCC
AAGTGAATGTCCAGTGGGCCAGGGCCGGCACCTGCTGTGGTGGCTGCC
CCAGGGCTGATGGCAGGGGCGGTCTTTCACAGGCAGCTGTGGTGAATC
CTGTGATCACTCAGTGTGTCTCCAGCCCTGGGGGATCTGTGTCTGTG
CTCAACAAGAGAATAAAGCTGGGCTTGTCAACCTGGTCCAGGTGACCC
AGCAGGCACAGAGAGGTAGAGTTCAGACCAAGCCCTCACTCAGCCACCGTG
ACACGGCTGTGGAGTCCACGCCCTGGCAGAGAGCTGTCTTGGGCCCTGT
TCTGTTTACCCCTGGGCTTAAAGGGCGGGCTCAGATGCACAGAGGACAG
GCCTGGTGCAGGTGGGAGGAAGGAAGCAGACTGTGTCTAGTCTCAGCT
TCAGGCTGGGCATGCTGTGGCTATCATGTGCTTGGCCCTGTGCTAAGTGTG
TGCTAAGCATGTGGCCCTGGTGGGCACTCAGGCCCTCTGGGTACAGCCG
AGGCCCCACCCCTTCCACTATGCGGCCCTGAGCTCTCTGCTGTCTCTG
TCAITACAGGGTCTACCACTAGGACAAGGCTGGGGTGGTGGAGGAGG
AAGAGGTGAGATTGGGAGCTTCCGAGTCTACCCGCCACTCCCTCTC
CGAGCAGCAGCACTCTCATCTCTACAAGTCTCTACAGCAGTGTGCCACC
GCCCTGACAGGAATACCCCTACTGTGAGGTGGCCAGCTCACTGTGTGAG
ACTCTGGGGCAGTCATATGCCCTTCTGTGTGACCCAGTGGGTGGCCAGC
CCACAGCACTGTGAATCTGCCAGGCTCCAGCCATTGGGGGTAGGGGG
ATTGCTTGGCAGCCACAGGACACAGATGCGGACAGGAGCAGGAGCCCT
GGGGAGGAGGTGCACCCACAGGAAGCACCACCAATGCTGACTGAGGC
TGCACTGCCAGTTAGAGCCGCTGGGCGAGGACAAAGAGGGCTTCTGGG

Fig. 2 {Fortsetzung 1}

wolframin-g nomisch

2

TGTGGGAAAGCAGGCACCCAGCTCTACACTAAGGGCACCCCTGGGCAG
AGAGGGAGCCAGTGGGGGGCACCAAGACCCATGAGGAATTGCTGTGG
TGTCAGAGGTCAGCCAGGCCAAGCAGGGCCCTGAGGGTCAGGGAAGGA
GAGGGCATTTGCTGTAGTGGGGCTCAGCTGTTAGATGGATTGTTTACATT
AAAGGCCAGCCAGGAGGCGGAGCAGAGAGAGGAGTAGCCAGGCCACAAGA
AGGCTGAGGGGACAGGTAGACATGGAGGGGAGAAAGCCAGGGTGGCTTCCA
GGTTTCTGGCTGGGGCTGCCAGGTGGACGGTGGTGCCACAGCCTGAGGTA
GGGTCCTGGGGTGGTTCCCGCGGGGTCCGAGCTTAGTCTTAAGGGTA
CAAGGGGGCCAGGAGGGACTGGGGCTCTGATGCAGATGTGGGAGTGCCG
TGAGCCCTGCTGCTTGGGGACAGGCACAGCAGGAGGTGCTACTCAGGG
CACCCACCGTTGATTATTAGGAAGCAGCTGTACGGCTGTCTTTATCC
TGACCTGGCCCATCTGATTGCTGATGTGCTCCTGCTGAGCCCCACAC
ACACTGAGGACTGGCCACAGGATCTGGTGGCACTCAGTCTCTGGGAAC
TGGCAGTGTGCTGTCTACTTTGGCTGCCAGGCTCGGACGTCACTCC
AGGAACCTTCCACTGTGGGTGATGTCTACAGTCACTACACAGCCCCAA
CTCTCATGGGTGGAGTGTCTGTCTTGGCTGGCCAGGGCAGGCGGTGG
TGAGCTCAGGGGTCTGCTGTCTGCTTGGTGGCCCTGGGTACGAGGGC
CTGTTAGAAGGTGGCTCTCTGCCAGGGCTCAGCCACTGTCTGTCT
GTTCCCGCTCAGAGTTCAGCCAGCATAGAAAGAGGGCTGAGGACCAT
TCAGCCTGTCCATTTCAGGAGATCTATGTCAGTGTACAGAGGTGATGG
GATGCTGTGTGTGACAGGGTGAACCCAGCTTCCCATGTGGGGATCGCCG
GGTGTGCAAGGGCCACCCCTGTGCTGTCTCTGGCAGAGGATGATG
ACAGCACACAGCACATCTCTTTCTTTCTACCTTTCCCTTGGCACAGC
CCCTGTGTGTGGGCTCAGAGAGGCGCAGAGAGATCTGGAGGTCAAGG
GCTTGGCCAGGACAGTGGAGGAGGGAGGGAGGGCAGCAGCCCTTG
GAGACGGGAGGATTCATCATATTTATTTTACCACATGCTTAAGATCGCAC
TCTTAAGAGCATTTGACATACATCCAAAAATTTTAAACACTATGGAAGT
ATGCTGGATGCATCAGTAATATGAAAGTGGAAAGCAGCTGCCCTGTCTC
CAGCCACTTTGGGAAATTTTGTGATGTCTTGGCCAGCTGTTTGGGA
AGGAGGCCCCAGCCACTGCCCTTGGGTGGGTGATGTCTATTTGTGTG
GGAAGAAGCCTTCCCTCCATCTTTCTTATTTCTGCAGAAATATCTGCTCA
ATCAGGGAGTGTAGCTTGGCAGTTGAGTGTCTGCTCAGCCAGGAGGTGCTGT
GTCTGGACTATGCTAGGATTTGAGAAGGAGAGGGCAGCTGCAGGCCCC
TATTTGAGTGGCTTCTCTGGAATCCCGCTGTCTCCTGTGTACTGT
CCAGGCTGTAGTGAAGCTGTGTGGCAGAGCGGTGAGACCCACGACAT
AGATGGCATCCAGGAAGGCTGGCGAGCCTGTGATAGACGATGGACGATG
ACCCAGGTTCAGCAAGATATGGCAGTGGGCTGTGCCGGGAAGGGCGCA
TCCTGGAGGATGCCCTAGGTAGTGTCTGAGAAAGTGGGGTCAATGACTG
ATTCACAGTGGCATCCATGAATCTCTCAAAATCCATAGGGCCCGTGCATGA
CAAAATAATTAAGAGATGTAGGGTGTCTCTCAAGAACTCAGAGGGGA
AGGAGACCTGCCCATGATATCCAGCTCTGATCACACTGTCTATTTGTGT
TGATAGGCAGACTTCAAGAAATGAGTTAGATTCAGGACCCCTTTAGTTG
TAAGTGACAAAATCTCAATATAAATGACACAAGCCAAAAAGTAGAGGG
GCAAGGATGTAGATTCATAGATCTGTAGAGCCTAGAGTAGTTGTCT
CAGGCACGGCTGGATCCAGGGGCTCAGATGATGTATCAGGAAGTACTCC
CCCGCCCCATTCACATCTGCTTCTCTGTGCTGCTGTCTCAGGGGCT
CTGCCACAGGGTGACCTTCCACAGTTCAAGCTGGCATCCAGTGGCAAG
ATGAGCAGAAGGTGAAGGCCATTTCCAGCAGTTCTAGCACAACTCCG
CTGGGCTGTGTCCATCCCTGAACAGGTGCTGTAGTCAGGGAGATGACCT
GGCAACTCTGATTGGCCAGGTGGGGTGGCGGCTTCTGTGACGCGCAGG
GGAGGGGGCAGTGCCACCCAGACCATGAGGACTGAGAGTGGCGGGGTCC
CCAAAAGGGACATCAAGGTGACGTATCAGAAAAAGCAAGGAACGGAGGT
CGAGCACACAGAAACAGCTGTGTGTGATGTTCTTGGTGGTCCACACTG
ATGCAGCCGGCTTCTGGGGTGATCTTCTGGCACTGAGCAGTGAGCATG
CTGGGATTTGCCCTTTGAGCCACGAAGGCTCCTACTTTCATGGACTGAGT
AATCTGTCTGACAGGACGAGCCACCACTGCCATATGGAAGCTGGAATAAT
GAAGAGGGTGTGTCTCATCTCAAAGAGATTCTGGGCTGGGCGCAGTGGC
TCAGACCTGTAAATCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCAGCAGATCACCTG
AGGTGAGGGGTTGAGACCAAGCTGCCCAACATGGTGAACCTGTCTCT
ACTAAAAATACAAAAAACTTAGCTGGGCATGGTGGCGGCGGCTGTATT
CCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGAAGATCGCTTGAACCCGAGAGGC
AGAGGTGTGGCGAGCCGAGATTTGTCTATTGCATTCCAGCCTGGGCGAT
GAGAGTGAACCTCTGTCTCAAAAAATTAATAAAAAAGAGAGAGAT
CTGTATATCGGGGAGATGTCTTGAATGTGAGGCTGTGAATAACTTCTGT
GAATAATTAATTATGAGCTGGAAGAATCTTTTAGACCACCATATAGACT
TGGACCTTCCATGTTTGTATTTTTAAAAAAGGGAAGAATAATAGACT
TGTGAACCTAGGTCAAGTAAGGAGACTTGAATCACTAGAGGTGCTGGCG
TTGTGGTGGGAAGTACAGCAACAGCCCTGGGGTCTCTCGGGGAAGTGGGG
GAGGGAAGAGAAAGCCCTCTTGTGAACAGCAACTTTGGACCACTCACT
ACAAAGCATCTCTTTTCATCATAAACCATCTATCAGATTGATGTTAACG
ATCAGATTGAAGCTGCTTGGAGCAGTGTGTGGCTTGCACAGGTCCGA
CAGCACCTTACTGTGGAGCATGATCCACACGTGCTGTGTCTATTGTG
ATCCTCACGCTGCTCTGTGGGCCCATGGCTTGGTGGCTGCAGGCTCTG
TGCTGCAGTTCTCTAGGGATAGTGAGCTGTGTGTGAGCCCGCAGCCA
GAAACCAAGCTGGGGGGCTGGCAGGGTACGGCAGCAAGGAAGGAGAACT
GTCTGTAGGATTCAGGGAGCACCAGGTCTGGGGGCTCTGGGGAGGT
GGGTGTCCAAAAGGGCTGCCCTGGGGAGCTGATGCCATCTCTGAGCAGC
GTCTTGAAGACCCCGCAAGGAAGCTGAGCCGAAACTCTGTGCAAGAG

Fig. 2: (Hofsetz II)

wolframin-genomisch

3

TTGCGTCCAGGGAGAGTTACATCCAGGGAGAGTTACGTCCAGGGAGAGGG
 GCGTCCAGGAAGAGGGGCATTCCAGGGAGAGGGACATTCAGGGAGGAGTCT
 TCCAGGGAGAGGGGACATCCAGGGAGAGGGGCGTCCAGGGAGAGGAGCCTC
 TAGGGAGGGGTACATCCAGGGAGGTGGCTGTCCAGGGAGGGTGGTGTCCA
 GGGAAAGCAGCATCAAGGGAGAGGGGTGTCCAGGGATGGGGGCATCCAGG
 GAGGGGGCTTCCAGGGAGAGGGGCTTTGTGTGGCGAGTTGTCCATCC
 ACAGGGCTGGAGTGGCTGTGCTGACACGAGAGCTTGTGAAGAATTCAT
 CTGATTCTTTCCTTCTCCAAACACATGGCTCACCCACAGCCTTACCTG
 TGAGGGCTTACCTGCCACCTGGACCTTTGAGTTGTCCAGCCTCCCTC
 TGCCCTCTCCAACTGGGTGTGACCTTCTCTCTGCTTTCGCTTTCGACCTGGC
 CACATCCCATGGTCTCCACTGGAGTCTGTCTCTGTACACCTGGGTCA
 TCTGAAGGCAGTGGCCAGGCAGCACTGGTGTCTGAGAGCCGGTTCAGAG
 CCTGGCACGGTATGGTTCTGGGAAAGCCCTGGTGGATTGGACCAGAAAG
 GCTGGTCTCAGTGTGGTGTACTGGGAACCATGCAGCCTGTCCCGTTGT
 CAGCCAGCCTTGGGTGAAATGGGTAAAGACTGCATGATGCTTTGTAAAT
 CAGTTAACTTCTTAGGAAGTAAATGCAGCACAACTGTAGTTGATGTTT
 TGACCTTGTGTCTAATAATTCAACTGGAGAACCTGTGTCTAGGAAATGAC
 TTCCCAAAGAAAGAAACGGTTTATGGCACCCCGTAGAAACAAAGAGG
 TTATTGGAAGCAACCTACAGACCTGATGGAGAGGAGGGAGGGTCACTAA
 CCTGACTCTGTCTCTCTGATGGATCTAGGAGCCACCAAAATGGTGGAGCTG
 ACTGCAGCGCATCTGGGAAGCCAGAGAACAACTCCACTGCTGTGGACTGA
 AAGTTTGTGTCTCTCCAGATTTCATTTGCTGAGGTCTTCACCCCAGTCC
 CATGGTGTTAGGAGGTGGGGCTTTGGAGGTGATGAATCATGAGCGATGG
 CTTTACGGTGGAAATAGTGTCCCTATAAAAGAAACCTCAGGGAGCTCCCT
 TGCCCTTCCACCTGTGAGGACACAGCCAGAACCTGAAACAAAAAGC
 AGGCCCTCAGTAGACACGGAGTCTGCAACACTATGATCTTGGACTTCCCA
 GTCTCCAGAAATCGAAAGAAATACATTTCTGATGTTTGAAGCCACAGCT
 TGGTCTATGGTATTAAATTTTGTATTAAACAGCTCGAACAGACTAAGGC
 ATTCACTCTTAAGAAGAAAGGTAAATCAAGATGTATATACACTGAT
 ATAATATCCAAAAATGTGGTTTGTGTGGTACAAATCATGGAACATGA
 ACTGATTGTGTGGGTCTTGGGCTTCCGGGTACAGGTGCTTTGTATTAT
 TAGGTCTATGGCTCTCAAACTTGAGTCTTGGATCTTCTAGAGCCCCAG
 CTAGAGCAGGCCCTAGGCCAAGGGGTGTGATGGTGGGACTTGGCTCTGTGC
 TGCCCTCTTCCCATGCTCTCCACCCGAGCGCTTGTAGTTGTCTGTGA
 CCACCTCACCCGCATAGAGTTTGTCTCATCTGTCTTGGCGCTGTGTGA
 CCGGAAGGCAACAGTGGCTTCTGGGCATCTTCCCTGTCTGTGTCTGTG
 TCTCTCTGTACTCTTGGCTGGATTGAAAGTGACAAAGCAGCAGCAGATC
 TGAAGACCTCATGCTTGTCTCCCTCCATCTGACAAAGTGACAAAGTCTG
 GCTTGTGACATGTGTGTTTGTCTTCTGTGTAAAGGGCTTACAAAGG
 GAGACATGAAATCCCTTTGAAGAGTCTGGAGAGGGCCAAAGCCGGG
 GACCCCAAGGCACAGACTGAGGTGAGGACTGCGGTGCCCGCAGGACTTC
 GGGACGCGGCCCCCGGCACAAACAGGCCCTGGCCACGAGCTCCACAGCCAC
 AGAGAAAGTGTGGTGTCTGAGATCGGGGTGAGGAGCCAGCGTGGTGCACC
 CTACCCCACTTGAGCCCATGTTGGTGGGTGGCCCATGTTCACTGTGCCA
 GTTTCTCTCTGGCACTCTCTGGGGAGCAGCGCTCATCCCCCTTTGTG
 CAATCACACCTCATCTTGGGCATCACCTCTCCAGGATGACCTCTGGC
 TTCTGAGCTGCTGTCTGATGCGCACCCCTCAACATACACTGTGTATGC
 TGCCCACTCTGTCTCTCTGACTGGCTTTCACTGGCTGTGTAGCTGTGT
 GCAGGGGGCTCAGAGCGGTGACCATTCATTGGGCATCAGCCAAAGGGC
 TGGGCTTTGTCCAGTGTCTGGGACATGATGTGCCCTCTCTCATGGT
 GACAGGTGTAGTGAAGAAGCAGACCCAAAAAACCAAGTAGACAAGACAC
 AGAAATACAGTATTTTGAATTTCTGGTGGGGAGAAAGCCAGCAGAACGC
 TGAGACGGGAGGTGGCAGGGGTCTGTGTCTCTGTGGAGGCAAGTTCT
 CACCACCTCACTCTGTCTCCCTTGCACAGGGCTCAAGCAAGTGACCACAT
 TATCTGAGCAGTTTCTGCCCCCTCTCTCCCTAAAGAGGAGAAAGCT
 TCCACGCGAAACCATAAATTAAGAAATTTCTGGCTGGGAGCGGTGGCTCAC
 GCCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCGGGTGGATCACCTGAGG
 TCAGGAGTTCGTGACCAGCTGGCCAACATGATGAAACCGTGTCTCCACT
 ACAATAGAAAAATTAGCCAGACATGGTGGTGCATGCTGTAAATCCACG
 TACTTGGGAGGCTGAGACAGGAAATCACTTGAACCCAGGAAGTGGAGGT
 TGCACTGAGCCGAGATCGCACCCACAGCTCCCAACTGAGCAACAGAGCA
 AGACTCTGTCTCAAAAAAATAAAAAAATAATTTCTTCTGACCTCACA
 GCCATATTGTACTTTAAAGTTCTCCACATCTCTTGGCCAGGCATTGTG
 GAGGCGGGGGAGCATAGTAAGCCCTTTATGGGCTCTGTGTGCCCTGGG
 CCTCACTTTTCCATCTGTAGAATGAGAAGACTGGACCATTTGACGAGG
 ATTCTTTTTCGAAAGGGCCAGATAGTGAATATTCTGGACTCTGCGCAATC
 TCTGCCGTGTGCTCAGCTTTGCTGTGGAGCACGTAAAGCAGCATGGAC
 AACATGTAATGAATGGTTATGGTTGATTTCAATAAACTTTATTTGCA
 AAAACAGGCAGTGGGCCAGTGTCTAACCTTTGGTTAGCTGGCGTCTCTCCA
 GCCCTGGCTTTCTATGTTCCCTGACTGTTTGTAGAGGTGTAAAGGACCC
 AGTCATGGTTCTGATTTCCATGCTATGATGGTGAGCCTTGGCAGGCAGGA
 GCAACTCAAGGAAGAGAACCTGTACCAGTACCAGTCCGAGCCCGTGTCTC
 CCTGGCGGTGTGGATGGGGTGGCCACACCTTCTCACCGTGTTTGAGGA
 GCGAGTGGCCGAGGCTCAGTAGGGCTTAGCTTAGTGACATGCCTGGTG
 TGACCCCATTTCTGCCCTTCTCTCTGGCTGGGTGACAAAGGGAAGTG
 GGTGAAAGGAGGTGGGCTGGCAGGAGCATGGGTGGCAGAGGTGGGAG
 AATCTGGAGGCTGACTGGTGTCTGGCTTGAGGTGGGGAAGCACTACCTG
 CAGTTGGCCGCGACAGGATGAAGAACTCAACAGCTGCACCGCTGTGGA

Fig. 2 (Forts. z. Fig. 1)

wolframin-genomisch

4

CTGGCTGGTCTCCGCGGAGCAGGGCCGTCGCGAGGCTGTGAAGCTGC
TTGCGCGGTGCTTGGCGGACAGAAGAGGTGGGTCTGTGTGAGGCTTAGAA
CAGCCCTCTGGAGGGTTGAGCAGCTTGTAACTGCTGCTAACTGAACAA
CTAAATCTTACCAAACTAACGCTGGTGATGCTGTTGGGAAAATTCACT
TTCTGTTTGGCTGGTCCCTTCTCATTTTAGACACTGTTCTGGACTTAA
CATGGGATATTTAACAGACCAAGCCATTTTCATTCCTTTGGCTTGTGTT
GGTATCTCCAAGTGGTAACATACATCTGCTTCCCTGCTGGGTCTGTAT
CCAAACTGAGACATCGATCTGGGTTGAGCTGAGAGGCACTTCCCTGAG
GCAAAAGCTGGAGACTGTAACTGGGCTGAGCTGAGAGTGGCCCATGCCCT
TGAGCTGATGTCCTGAGTCTGGGAGACCACTGAGGGGCTGTGGGCT
CACACAGACCTGGACAAGCATGTTCACTTTGGGAGGAGGCAAGCTGACCC
TTCATAGATAATCTCTTCAAACAGAGAGGCGGGGAGGAAAGGAGCGCA
GCTCAGGCCAGGGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT
GCTGTCCTTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT
AGGGAAAGATGAAAGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT
TTTTTTTCAGATTGTAAGATATTTTATGCTTATCATAGAAAACCTGGAC
TATGTAGAAAACATAAAGATACAAATTAATCAATACCTTGAAGCCAGAA
GCAACTCCCATATTTTGGTGTATTTCTCTGCTGTTGTTGTTGTTGTTGTT
TTGAGATGGAGTCTCACTGCTGCGCCAGGCTGAGAGTGGAGGGTGGAGT
CTCAAGTCACTGTAACCTCCACTCTCTGGTTCAAGCAATTTCTCTGCT
CAGCCCTTTGAGTGGTGGATTAAGGCTGATTAACACACCTAGCTA
ATTTTGTATTTTAGCAGAGACAGGTTTCACTCAGGTTGGCCAGGCTGG
TCACAAAACCTGACCTCAGGGGATCCACCCCTCTGGGCTCCCAAGTG
ATGAGAGTACAGGCGTGGCCACCATGCCCAGCTGTATCATATTTTAAG
AGTTACATTTATTTATACAGAGTCTCTCTTTGAAAATTAAGTATGATT
TTGAAAACCTAACAGTGGCATTTGTTAGCCAGAAATTTCTACCAACCCAGC
CTGCTGATTCCAGAGCAGTTGGAATGACTGGAGGGGCTCAGGCGGCC
ACACGGCTCATTTGTTGGGTGCCAGGGATAGCCAGAGGCTGCTGGGCGAG
AGCGTGCAAGGGAGGAGGCGGCTGGGCGGCTGTTCCCTCAGCTGACAC
ACCTCTGATGTGCACTTGTCTTTCTGATTGAAAAGAAATACATGCTC
ATGTGGAAAATTTTGGAAATGTTCAAAGGAGAAAACATCCAGACCCCT
GTGCGAGTCTCTGCGCTCTGCTTGGTGTGCCAGTGTCCAGGCGCTT
GGGGTAAAGGGAGGAAGGAGCTGCTGACAGGCTTAAACCTGCTCTC
CCTCTCCCGCTGTCAGGCTTCTTAAAGAGGCTGGGCTGTGTGTGA
GACAGAGGAAAGCTCTGTAGACACAGGGGTGGGCTGCCAGTGACCCAG
GCTGTGACTGCACTGAGTCCACCTGGGTTCAAGACAGCTCTGCTCTT
TGTGACTGTGACCTTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT
TCTGACCTCTGAGAGGGGAGGAAAGGAGGCTGCTCTCTCCCG
CCAGCATGTAGGGGCACTTGGGGGCTGCTGGTGGGAGACCACTTGGCC
TCCAGCTGGAGAGTGGGCTGGGCGGATGCTCTTGGTGGTGGTGGTGGT
ATGCACTCTTCCCTGGTAACCAAGTCTGACACCTTCTATGAGTCTCGCT
CGAAAGCTTCCAGGAGAGTGGCAGGCTGAGAGTGGCAGGAAAGCT
AGGAGGGGACACAAGGCTTTGACCACTCTATCCCTCAGGCACTCAG
TCCGAGAACGAACGGAGGTGAGGAGCTCTCTCCGAGACCGACTGGA
GAGGGCTGTGCGCAAGGACGCTTGGTCTGCTGCTGGAAGCTCAACCCCA
AGAAGAAAGCAAGTGGGCTGGGCGAGCTGCTGGAGAAATGTGGGCGAG
GTCAACGAGCAGGCTGGGAGGATTAACCTGGGACAGGCTTCCCTGGG
CGCCAGCTTCCACAGGAGGCGAGGCTTCCCTAGGGGCTGGGAGCTT
CCTCAGGGCTGGGCTTCCACAGGAGCGGAGCTTCCCTGTGAGGA
CAGGGCTTCTCTGTGGGACAGGGGACAGAACCTTCTGTAGAGAC
CTGCGCTAGTGGTGGGCTGTGGGCTGGGCTTGTAGAGCATGCGCT
GGCTCAAGTGTCTACTCATTAATAAACAGAGGGTATTCTGCGCAGTGC
TCTGTGACCACTTACCAATGGGAGGAGTGTGCTTACCAAGTGGG
AGCAGCTACGTGGTGTGAGTCCACCCAGCTACTGGAGGTACAGAGGT
GTGGCCCTGCTCTGCTGCGCTGGGGGCTTATGATCCCAAGAGCTAG
GATGCGCTTGAACCTGGGCTGGGCTAGGAACAGTGGGCTTCTGGT
GGCTGACGGGACAGGAGATAGTCAACTTGTGACTGTTAATCCACCT
TGTCCCTGCAAGTGGAGGGGCGAGCCAGGCGGCTGCTGCTGCTGCTG
CAGAAAGCAGAGGCGATGCTGGAGGCTTGTGAGCAGGAGTGTGAGT
CAGCCCTGCGGCTGCTACCCATGCTTCCAGCTGCACTGAGGGG
ACCTCTCTTCTGTGGGCTTCTCTGCGCTTCTCTCTGCGACCCAT
CTTCCAGCTTGGCTTGCAGGGGAGCTTCTCTCTCTGCGACCCAT
CTTGGCTGCTAGGATCTCAGGCGCTGCTTGGGGCTCAGTGTCTGG
ACGCTGGGAGTAGACCTGCGGCTGAGGCGCAGCACTGGAGGAAAGG
CAGACCCAGGACAGAAACATGATGTGCGAGTCTCTTGGACAAAGGAA
TACTGGGCTGGGACTGCGGGGGGCTTGTGAGTGGGAAAGGATGAGGA
GGGCAATTAGGGGAAGGGCTTCCGGGAGAGGAAACAGCATGAGCAAGGC
CCAGGAGACCCAGCAGGCTGTGGAAGGGGCTTGGCCAGCTAGGCGCT
TTGTAGGTAGGAGGAAACAGAGTGGGAGGCTAGGTGGGGGATAGA
GTCTCTGGGCGACACTGAGCTGGGGTGGCTTGGGATGTTTGTGTTCAA
AGACTGAGAAGAGAGCTACATCTCCAGTGCAGCTGGCCAGCTCACT
GTCTTCCATCCAGTGGGGTAGACTTGCAGTCTGAGGCACTGGGAGCTC
CTGTCTGGAGAAATAGACAGGCGAGGAGCTTGGGGCTCAGTATCAAT
GGGGGATGGGCGAAGACCCAGGTCTGCCACAGACTTCTTGTGACATG
GGCAGGCTCATTTTCTTCTGCTGCTGAGTTCCTCTCTGAACAGT
AGATGATCAGACAAGGGAGTGAAGGAGCTGCCATCTAGAAAGCTCT
GTGGCATGTAGGCGAGGATCAGGTGGGAGCAGATCCACCTTCCAC
TGGGCGCTGAGGAAACCTTCCATAGGGTGTGGTCAAGGCTTGGCTCT

Fig. 2 (Fortsetzung: IV)

wolframin-genomisch

5

GCGTGGGCGGACATGGGTGCTTGGCGTGCTGTTTCTGCTCCATTGGG
 GGAGACAAAGAAACACCTCACATGGAAAGTGGGAAGAAATCTGTGACTCTA
 GGAAGCCCGAGGACACAGAGAGGCTGTGACAGTGTCTGACCCAGAGTGG
 CATGTTGCTGCTGTCTGAAAGTGAAGTGCCTCTGGGAGGAGCAGCCCA
 GGCTGGGTCTCCATCTGGGGGGGACTGCAGGCAGAGTCTGGACCCCAAC
 CTCACCTTCCAGTCCACAGGGGTTTGTGATGAGCCGGGCACACCTGCTG
 CTGGGCTCTGCTGCTGTGCTGGGGGGGAGTTAGGAGTCAGCGCTGCCAG
 CTTGTGTTCCCTCCGCGCAGGCTCTCAGGACAGGGCCCCAGCACCCCA
 TTGTTTCCCTCTATCAGAACGTTCCATCAGGCATCATCTGTTCTCTG
 CCAGCTTTTCCAAAGAACTCCAGAAAGGGGGCTGTCTATCCCCCTCT
 CTCGTCTCTGCTCTTGTCTCAGGCTCTGCCATGTTATCCACAAA
 GCGGCTGCTAGGCCATCAGTGACCCCTCTGCTCAGTCACTTCTGTCT
 CTGTCTGACTTGATCTGTGAGCAGCGTGGGAGAGATGACTGCTCTTCT
 CTTAGAGCCCTCTCCCCACAGGCCCCGGGCTTGTGTCACACTGG
 CTGCTCTTCTTGGGGTCCCTAGACTGATGTTCTGCTCTCAGGACAGGA
 CATCTGCCCCAAGGTAATCATCCTATGAGGACAGGGGCTTCTTGTGG
 GGACACAGGCTCTTCCGTAAGGACTGTGCTCTGTAGGGAGATGTGTGG
 TGGCATTGGTGACCACTCTGCTGTGACAGCCGCTCTGAACCCGCAAG
 CCCCAGCCCCCGAGGCTGCATCAGCCGCTGCTCTCCACATCTCTCT
 GTACCTGGCTGCTCCATGCTCACCCTCACAGCTCAGTCTACAGTGAGTAC
 TGAGGCTGTGCTACCTGCCACTTGTGTGGGCCCCCAAGGCTGCCCTCA
 TCTCTTGTCTGACGCTACACCTGGGTGCTGCCCGGACTCTCTCTCTTG
 CACACACAGCTGATCCATTAGGAGGCTGTGACGCCCCACTATCAGGCT
 GCCATCTTGGATGACGCTGCCCTCTCCCTAGGGTTTCTGACGACCCCTG
 GCTTGTCTCTCTGCTGCCCTGCCACAGCATGGTCTCTTCTTCCCATCTT
 CCCCCTGGAGGCTCTCTGCTCACCATCTCACCACGGCACTGGGGTCTT
 CAGGGGCTCTATCTCTCTAGGGGATCATGTTGGATAGAGGGGTGAGT
 GGCACGTAGCTCTGCGGATCAGTTGGATGGAGGGATCAGTGGGACGT
 AGCAGGCTCTTGGTGGAGAGTGTGGATGGAGGGTAACTGGGCCATGG
 CAGGACGCATGTTGAATGGACGGGTAGCAGGCATGTAGTGGGCCATGG
 CAGACACTTGTGGATGGAGGTGTGAGCAGGCACATAGTAGGTGTGTGG
 AGATCATGTTGGATGGAGCGGTAGCAGGTGCACAGTGGCCCTGGGTG
 GATCAGCTTGAATGGAGGGGTGGGGGGCAGATCATGTTGATGGAGCG
 GTTGGCAGGGTACTGCCCTACAGGGCGGCTGTGACCCGTGCTGTGAGAA
 GCCCACGCTGGCTGAAGAGGAGGCTGTGACATGCACTGGAGGTGCATG
 TTGAAGGCTTGGCAGGTGAACCTGGGTGAAGGTGTGGGTGAGTGGCCCC
 AGGCATAAGGAGCTAGGCAGAGAGGACACTTGGGGTGGGGGACAGCACA
 CACAGGGGCGGGGGCCAGGAGTGGAGGCTGGCACTTGGCAAACTGCC
 CCTTCTCTCTCAGCCAGCTGTCTCAACCTCAGGCCGCCAGGGAAG
 GGTCTCTCTCACTGAACCCACTCAGCTCTTCTTAGCTTGGCCCCCAG
 CCACGCTCCCGAGCCATTGCTCTGTGTGAGGCTGGCAGTGGGGCTGAG
 TGTGGGGGCCCATGCTGTCTCTCTCATGCTCAGCCAAAGAACTACATC
 GCGCTGGATGACTTGTGGAGATCACTAAGAACTAGCCAAAGGCGCTCAT
 CCCCAGCAGCTGTCTCTGAGGACGACGAAGATGATGACAGCTGGCGG
 GGAAGAGCCCTGAGGACCTGCCACTGCGTCTGAAGGTGAGTGACCAAGC
 CCGGCTCAGGCCGAGGCTGCCCTCCCAAGGACTCGCGCACCTCAGGCAG
 GCACCTTCCAGGAAGCTGAGGTGGGGAGGTTCCGCGCTAACAAAGAGT
 TCTTACAGCGCTGCCGCTGTGACCTTGGGTCTCATCTATCTGTCTAAG
 GATGTGTCTCGGAGAGAGGCTTCTTCTTCTGCGCCGTGAGGCTCAGA
 AACAGGGGCGGTGTGGGAGGAGTGTAGGATGGCAAGCAAGGGGCCCC
 CTGGGTCTTCTGTGACGTGAGGGGGCAGTGGGGCGGGCTGGACGCAGA
 CTTTCTATGACTTCTACCTTAGCAGATTCTCATGTATGGTCCAGA
 GTGGAGGCCAGTGCCTTGAAGATGCCCTCCCCGAAAACAAAGTGGCGGT
 CCGTCAGGCCAGGGAGGAGCTGCAGAGGCGCTACTGCCCTGGATCTGC
 AAGGGCTCAGGGAGCGAGGCCAGTGTGGGAGCGTGTGGGTGACACTGT
 GCAGGGTGCATTGGGCACACCTGGAGGACATGAGCAGCTTGGCGGCAG
 GAGGAAAGCGGGAGCGGGAGCGGGAAGCCAGCAGTGGCGGCCCTACT
 CTTGGCTGACAGCTGTGTTCTTGGCCATGTGGCCCTATGGCTCTCAC
 AGATGTGCTCACAGTTGAGCTCGCATGGTTGAATTAGATGTGTGCTGTCT
 TCACTCTGACAGAACACAGGATTTCAGAAAGCTTGGCTCCTGACCCA
 GGATCCCCAAGCTGAGGCCAGCACAGGGGGCCCCAGCAGATGATTGTAC
 AGAGGCTGGGGCAGTATCATGACAGCACCTGGGGTTCTGTCTTCTGAA
 CTGACTGAGAACCTGGAGGAACCTGCATCATGTAATCAGATGGGGCGGT
 GAGTCAGGGCCAGGACAGGAGATGTTGGGCCACCACTGTACGCCAAG
 CAGCAGGCTGAAGGTACCCTCTCTGAGCCAGGGAGAGGTGAGAGTAG
 GCGCGCCCTCGGTGGGGGGAGAGCAGGAACCCAGGTGCTGACGAGC
 AGCTTACGCCAAAGAGCAGCAGGCACAGCAGCCCTGCTGACGGGACTCG
 GAGCCAGACAGGTCTGAGTGTGAGCCCCCAGTGGCCAGAGCTGCGAGT
 CCTTGGGTGGCAGGTGGAAGGCTCTGCTCTCTCCACTTGGGACAGGCT
 GTATGTCCAGGATATGACACCGACCGGTCTGACAGGTTCTGAGACATGG
 GCGAGGATGGCCAAAGAACTTGAACCAAGGGAGCACATGGTTTTTACTGAT
 GGTCTGCTCAGAGCTGGCCCTAGGCAAGCATATTACAGATGGGGTCCCA
 TCATCTCTTACTAATGGGAGATGAGGAAGCTGGGGTGTGGCATGGTTT
 TGGCAAGACACTCCGAAATGAGAGTGGGGTACAGGTGAACGGGTGA
 ACTGGAGAGACCTTGGGCCAGGCGCCATGGCCAGGTGTCCAGTT
 TATGCCATCTGGTGAAGTACTATTATAAATGCCCTCTTGCATATGCG
 TCTGTTGGGAAATATGTACCTAGTTATGGATGGTGGTCTAGTGT
 GTGTAGCATCTGAAAATCCTATTATTATGTTACTTAATACAGGGTCT

Fig. 2 (Försetzung 5)

wolframin-g nomisch

6

CGTTCTGTGCACAGGCTGGAGTGCAGTGGCACGGTCACAGCTCACTGCA
 GCCTCAACGTGCCAACTCAAGTGATCTCCACCTCAGCCTCCCAATA
 GCTGGACTACAGGCATGTGCCACCACACCCAGCTGATTTTGTGAAAAA
 TTTTGTAGCGATGGGGTCTCACTATTGTATCTACGCTGGTCTCAAACT
 CTTGGGTCAAGCGAGCCTCCCACTTTGGGCTCCCACTGCTGGGATTC
 GCGGTGAGACACTGTATCCAGCCTGAAAGTCTTTTGAAGGGAGAGAT
 TTAAGCTGTTTGAACAAGATAAACAAGACTCTGTTCCCTTTAGTTT
 GGATGCTGTCAGAGCACTTCGATTCTTTGCACTTTGCTCTCTAGAAGT
 CTCCTGTGAGGGAGGCAATGAATCGTCACAAGCGTCTCCAGGGCTGAGA
 GCTGTCCCACTTTTAGTAGCCTTTGTAGAACAAGGAGAGGTCTTCACT
 CAAAGTGAAAAAGACAGACACTCTTTGTAGGCCACCTTACTCCCAAA
 AGAATGTTCCAGACTCCACACAGTCTCTCTGAGGCTGGAGGTGCAAG
 CTGTCTCGTAGATAGAATCCTCTGAAAAACAACCTTAATATCTTAAATC
 GTAACATTTTAAACATTACATAATGGAAGATCCGACACGGGAACATTT
 TGCCCAAGGTTTGAAGCAGAACTCGTCTCGGCTCCCTTCCCAAGCCTGC
 CTCTCTACGGGTCCGCTGGGCTCATCGGTGTGGTGACGCTGCTTCTGGT
 TCTCTGTGGCAGCAGAGGGGCTCACCACAGGCCCAGACAGAGAGCTC
 TGCAGTGTCTATTATAGAGGCAGACTCCTCATAGTTTAAAGTTTCTGT
 TCTTTTCCATCTCAGGAGTTGAATTTGTTTGGACCTCTTTGCAGAAAA
 GGAAGCTGAACCTTTTAACTCCATGTGAGGGAAGGTCTTGGGTGTACAT
 TGAGGGAGCAGAAATGGGGCTTTAAAGGGGATCGTTCCCTGGTCACT
 CGAATTCAGGTGGGGGACAGCCCTCCACACTGTCCAGCAGAGGCTAG
 ACCCATCCAACTGAATGTTCTAGAATATTCCTTGTCTTTAAAGGCTCT
 CTCACCCAGGTGTTGTGTGTGTCTAGGCAAAAGATGTGCATGGCTTT
 GAGTAAGACAGGATTTACAGATTTATTTTACCAAGGCCACCCCTTGCTA
 CCGTGGCGGTCTGTGTGAACCTGGTGTGAGCAGTGGCGGCGAGGCCA
 CCTTTAGTTGTCTGTGTTTCGAAGGCCCCATACCGGGGATTAAGTGAG
 CAGCTGCTGCCGCTGACGCACATGTGACTCGTGTAGCTGTGATTTTACG
 CAGCTGGCTGGGCTATCTACAGGGGCTTGCCCCAAACAAACCTTGA
 GTAGGTGGTTTTCATAAATGCCCTCTGGCTCTCTGGCAAGCTTGGAAA
 TGCCCTCAAACCTGTAGTGCCTGGTCTCCCTGGCCATCTCTGGCAGT
 GTGAGCGCTCTCTGTCTCATGTAGAAGGTGTGTGACCCAGAGAGAGCTA
 GGGGAGCTGTAGCTGCTTTAATCGTTTATTTGCTTGTATAAAACAGAG
 ATTAAGTGGACTGTCAAAATATACATGAAGCAGCAGAGCTGTCCCCCA
 CCGTAGACGTGATGCACACACTCTTAAACACTTCGGTTTCTTCCATGA
 GCCTGTCTCTCTCATCTGTGGAAGGCTCAGTCTGTGTAGACATGCATGCA
 CACACTCATACACTTCCGTCTCTCCATGAGCCTGGCCCTCTCTCTCA
 TCTGTGGAAGACTCAGTCTCTGTGTGTGTTCAGGTGTCTGTGTCTTCA
 GAGCTGATAGCCAGGCTGTGGCAGGTGAGGGCCACATCTGTGTGTGTG
 ACCTAGTTGCCATTACCTGGGATCCCTCTGGGCTCTGTGTGGGCTG
 GTGGAGAGAACCCTGCCAGGGGATTTGTGGGTGTGTGTCTCCCGAG
 GCCCGGAGCTGATGGGGGCTCCAGCCTGGATGTGTATAGCCCTCA
 GTGGGCCCTGGACATGCAGCCAGGCTTCCCTACCCCATGTGGGGCCGCG
 CCTAGGCGTCCACTTCTGGTGTGTGTCCAGGCCCTTGGCACTTCTGAA
 GATGCACAGAACCCTGCTTTGTATGCCACGCCATGCTGTGTGAGCACTG
 ACCATGGCCACTTTGTCCCCATCCCTCCAGTCTCTGTGTGTGTGTGCT
 CTGTGTTCTGGCAGGGCTCAGGGCTCTGAGTTCTGCACAGACAGGAAG
 GCATGAGGGCTGCCCTGGTGGCAGGCTGCTTACCCCATCTGTAGGC
 TGCTCCAGCATGCTCTCTCAGCCCTCTGTCTCTCTTGGCTGTGTGTGA
 GGCCAAAGAGCTCTTCTGACCTTAGCGCTGCATGCAGAGCAGGGGAGCAG
 GACCCACAGGTGGGGGAGGCAAGCTTTGGCTTGAATAAGGGAGGTA
 GGGGTGCGCTGTGTGTATGTGTAGGTGCACAGTGTAGGGGTGGGTGTG
 CATGTGTGAGGGTGCACGTGTGGGGGTGGGTGTGACAGTGTGTGTAGGG
 TGGGTTCGTGTGTGTGAATGTGTATAGGGGTGGGTGTGTGTGAATGTGT
 TGTAGGGGTGGGTGTGTGTGTGTGAATGTGTGTAGGGGTGGGTGTGA
 ATGACAGGTAGGTGTGTGTGTGTGTAGGGGTGGGTGTGTGTGTGTGAAT
 GTGTGTGTAGGGGTGGGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGAAT
 GTGTGTAGGGGTGGGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT
 AGGGGTGGGT
 ATGCGGTAGGT
 ATGCTGT
 ACAACCAAGGAACATCTCCAGATCCACTTCGACGTAGACGCACAACTTGC
 AAGCTTAGTTAAGAGATGTAAATAGAGAAAAGTTTGTCAAGTTCCAAAA
 AGGTCTCTGTGTGTGAAGGCATCAAAAATAGAGGTGTGTATACCAACCC
 CTCTAAAGGATGACCTCCAGCAGAGTACATCCGGCACCAGCTCTATG
 ATTTTCATACCCGTGAGGTGCCAAGACTGTCTAATAAGATTTCCAGCTGAC
 COTGACTACAAAGATAGCTCCCAATATGTCTATCACACCTCATTTGGCCC
 TAGACATGGCAAGAAAGTCTCCCAACACACTCTTATTCAGAGAAGTGTAAA
 ACCAGTTCCGGCACCCCTTACCAGGAAGTCACTGTGTGAGGCCACTTAC
 GTTAAAAACGGACCTCCACCTTGAAGCAATTTGTGTATGGGTAAATGAGT
 CCAAAATTTGAATACGGAAACCTCTCAATGGTTAAGGGGGGCAATGGCC
 TTGGTTTGTGCGCACAAAGCGTTTTCGCGNAGAGGAAANAATGAAGGGCG
 GGGNNNNNNNNNNNGTGGGTGCGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT
 GCAGAAAGGTGGCCTGGCAGTGTCTCTAGGGTCTCCGGCCATAGGGAGG
 GCAGCTCACCCGGCAGCCCGTGCAGCTGAACGATATTTTGTGTGGGAGA
 GTGGTGTGGGGCTCTGCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT
 GCTTGTCTGCGACCCCTCCGGGACTGCTGTGGGTCTCTCTCTCTGT

Fig. 2: (Fortsetzung VI) ..

w Iframin-genomisch

7

AGGATCGCCATTTCCTTCATGGAGGCTCAGGGAGGTGACATCCTTGCTG
TAGTGAGAGCTGGGTACAAAACAGCTCCCAGACAGGCATCTCAGGGC
TCCGTATCTCTTCATGTGGGTGACCTGAGGGAGGGAAGTGGGGAGCC
CGTGGGTCCCTCCAGTGTGGAGGTCTTGACGGGAGAGAAGCACACATGC
ATCTAGTACGCTGGTAGAAGTGGGGAGCCAGGCACGGGGCAGAGGGGG
GCTCCAGGCCCAGAAGAGGGAGGGCTCACAGGACCGCAGCATGGGGAG
GGCCACCTGGAGAAGGGGGAGGGAGGACCACTAGGATGGGGCTGGTGAT
GGGAAAACGCAAGGGTGCGGGTTCCTTTTGCCAGAGGCAGGGTGGTCAG
AGGGAGGCGTGAGATGGGAGCAGTGGGGTCTGTGCCAGCCTCGTTCCC
ACGTACCATCTTTCCCCAGGTGGTCAAGTACCCCTGCACGCCATCATG
GAGATCAAGGAGTACCTGATTGACATGGCTCCAGGCAGGCATGCACCTG
GCTGTCCACCATCATCCCCACGCACACATCAACGCGCTCATCTCTTCT
TCATCGTCAGCAACCTCACCATCGACTTCTTCGCTCTCTTCATCCCGCTG
GTACCTCTTACCTGTCTCTCATCTCCATGGTGATCTGCACCCCTCAAGGT
GTTCAGGACAGCAAGGCTGGGAGAACTTCCGCACCTCACCGACCTGC
TGCTGGCTTCGAGCCCAACCTGGATGTGGAGCAGGCCGAGGTCAACTTC
GGCTGGAACCACTGGAGCCCTATGCCCATTTCTGTCTCTGTCTTCTT
CGTCACTCTCTCTTCCCATCGCCAGCAAGGACTGCATCCCTGCTCGG
AGCTGGCTGTATCAGCGCTTCTTTACCGTGACCACTACCTGAGCCTG
AGCACCCATGCAGAGCCCTACACGCGCAGGGCCCTGGCCACCGAGGTAC
CGCCGGCTGTATCGCTGTGCTCCCTCCATGCTTGAATTGGCCCTACC
TGAAGTCTCTGGCCAGACCTTCATCACCCTGCTGTGGCCACCTGGTC
GTCTCAACGTGAGCGTCCCGTGGCTGTCTATGTCTACCTGCTCTATCT
CTTCTTCCGATGGCAGCTGAGGAATTTCAAGGGCACTACTGCTACC
TTGTGCCCTACCTGGTGTCTTCATGTGGTGTGAGCTCTCGTGGTCATC
CTGTGGAGTCCACCGGCTGGGGTGTCTCCGCGCTCCATCGGCTACTT
CCTCTTCTCTTTGCCCTCCCATCTCTGGTGGCCGGGCTGGCCCTGGTGG
GCGTGTGTCAGTTCCGCCGGTGGTTACGTCTCTGAGCTCACCAAGATC
GCAGTCACCGTGGGGTCTGTAGTGTGCCCTGCTGTGGCTGGTGGAC
CAAGGCCAGCTTCTGTGGTGGGGATGGTGAAGTCCCTGACCGGAGCT
CCATGTCTAAGCTCATCTGTGTGGCTCACGGCCATCGTGTCTTCTG
TGGTTCTATGTGTACCGCTCAGAGGGCATGAAGTCTACAACCTCCACACT
GACCTGGCAGCAGTATGGTGCCTGTGCGGGCCACGCGCTGGAGGAGA
CCAACATGGCGCGCACCCAGATCCTCTGCAGCCACCTGGAGGGCCACAGG
GTCACGTGGACCGGCCCTTCAAGTACGTCCGCTGACTGACATCGACAA
CAGCGCCGAGTCTGCCATCAACATGCTCCCGTCTTCATCGGCGACTGGA
TGCGCTGCCTCTACGGCGAGGCTTACCCTGCTGCAGCCCTGGCAACACC
TCCACGGCCGAGGAGGAGCTCTGTGCTTAAGTGTGGCCAAAGCACCC
CTGCCACATCAAGAAGTTCGACCGCTACAAGTTTGAAGTACCGTGGGCA
TGCCATTACGACGCGGCTGACGGCTCGCGCAGCCGCGAGGAGGACGAC
GTCACCAAGGACATCGTGTGCGGGCCAGCAGCGAGTTCAAGAGCGTGT
GCTCAGCTGCGCCAGGCGAGCTCATCGAGTTACGACCATCTCGGAGG
GCCGCTGGGCGAGCAAGTGGCTGTCTTCGAGCTCAAGGCCATCAGTGC
CTCAACTGCATGGCCAGCTCTCACCCACAGGCGGCAAGTGAAGATCGA
GCACGACTGGGCGAGCACCGTGCATGGCGCGTGAAGTTCGCTTCTGACT
TCTTTTCTTCCATTCTGTGCGCGGCTGAGGATGGTCCGCCACGAGG
AGCTTCCAGTGCATGTGCCATGAGGCTTTTCCCACTGTGGCCCGAGCC
CGACAGGATGCACAGTGCCTGTGCCCCAGTGTGCACTGTGGCT
GCAGAGACCTTGGGACCATGTGTAGATTGCGTGGACCCGACAAAGGGAA
GGCTGTGTGTAGCTCTGTCCACTCTGAATACCAAGTGTGTGGGAATG
CATGCCATCTCCACCTGAGCTGACCTTTCTGAGTGACATGGGTGTGCC
AGGCTAGACTAGGAGGTTCGGTGTCTGGAAAAGCACTTACAGATGAGA
TTCCCTCTCTCCCCACCTTCAAGCACCTGTTCCTCTTCTTCTTCTT
TGTGTGGATTGTGTTAAAAACCAATAAGCATCTGTGAACCTCCACAG
TAGCATTTCTTATTGTGTTGGTCACTGCTACACCTTAGCAGCTCTTCCCC
TTTCTGGGGATGTGCACGGCAGCTTGAGCCTGTACGTTGGTCAAGGCC
CGGCCCATCAGAGGCTGGGGAGGCGGCACATGGCAGTGTGTACACT
GAGCTGGGCACACAGGCTGCCTCATGACCTCTGTCCAGCAGGTAGTG
GGTGAATGTGTGAAGTCTTGCTGAATCCATCAGGACTTGGGAAACAGA
GAACCTGTGGGGCGGCTGTGGGGAGGTCCCTGCCAGTGTGTTAGAAGA
GCCTGACTGTGTTAGTGCCTTGGAGCAGAAAGCCAGGCTCTGAGTGGC
TGAAATAAAAGCCTCTGTGTGAACCTGCA

Fig. 2 (Fortsetzung VII)

		EXONS			INTRONS		
von	bis	Strang	Exon	(bp)	(donor	(bp)	acceptor)
1	233	+	2	234			
9639	9721	+	3	83	GAG [GTGAGG >	1811 >	TCTGGCTTGCAG] G
11533	11677	+	4	145	GAG [GTGGGT >	2065 >	CCTATCCCTCAG] G
13743	13913	+	5	171	ACG [GTGCGA >	549 >	TGTCCCCTGCAG] A
14463	14543	+	6	81	AGT [GTGAGT >	3043 >	CTCATGCTTCAG] C
17587	17735	+	7	149	AAG [GTGAGT >	6035 >	TCTTTCCCCCAG] G
23771	26379	+	8	2609	GCA		

Figur 3

1	11	21	31	41	50	
1	g c g c t a g c c g	g c t c t t c a g c	a g c g a g t g c a	g a t t g c t c c c	c c g c g g c c g c	50 wml
1	-----	-----	-----	-----	-----	50 wml_1
51	51	61	71	81	91	100
51	a g a t c t c c c g	t t t g c g c c g c	g t t c a g c t g c	t c c c g a a c a a	c t t t t c t g c c	100 wml
51	-----	-----	-----	-----	-----	100 wml_1
101	101	111	121	131	141	150
101	g g c c c a g a g g	c c c c a g g g c g	t c g c a g c g c c	g c g t g c g g c c	c a c t c a c g g g	150 wml
101	-----	-----	-----	-----	-----	150 wml_1
151	151	161	171	181	191	200
151	c c g g c a g g a t	g g a c t c c a a c	a c t g c t c c g c	t g g g c c c c t c	c t g c c c a c a g	200 wml
151	-----M-	-D--S--N--	T--A--P--L	--G--P--S-	-C--P--Q--	172 wml_1
201	201	211	221	231	241	250
201	c c c c c g c c a g	c a c c g c a g c c	c c a g g c g c g t	t c c c g a c t c a	a t g c c a c a g c	250 wml
173	P--P--P--A	--P--Q--P-	-Q--A--R--	S--R--L--N	--A--T--A-	189 wml_1
251	251	261	271	281	291	300
251	c t c g t t g g a g	c a g g a g a g g a	g c g a a a g g c c	c c g a g c a c c c	g g a c c c c a g g	300 wml
190	-S--L--E--	Q--E--R--S	--E--R--P-	-R--A--P--	G--P--Q--A	206 wml_1
301	301	311	321	331	341	350
301	c t g g c c c t g g	c c c t g g t g t t	a g a g a c g c a g	c g g c c c c c g c	t g a a c c c c a g	350 wml
207	--G--P--G-	-P--G--V--	R--D--A--A	--A--P--A-	-E--P--Q--	222 wml_1
351	351	361	371	381	391	400
351	g c c c a g c a t a	c c a g g a g c c g	g g a a a g a g c a	g a c g g c a c c g	g g c c t a c a a a	400 wml
223	A--Q--H--T	--R--S--R-	-E--R--A--	D--G--T--G	--P--T--K-	239 wml_1
401	401	411	421	431	441	450
401	g g g a g a c a t g	g a a a t c c c c t	t t g a a g a a g t	c c t g g a g a g g	g c c a a g g c c g	450 wml
240	-G--D--M--	E--I--P--F	--E--E--V-	-L--E--R--	A--K--A--G	256 wml_1
451	451	461	471	481	491	500
451	g g g a c c c c a a	g g c a c a g a c t	g a g g t g g g g a	a g c a c t a c c t	g c a g t g g c c	500 wml
257	--D--P--K-	-A--Q--T--	E--V--G--K	--R--Y--L-	-Q--L--A--	272 wml_1
501	501	511	521	531	541	550
501	g g c g a c a c g g	a t g a a g a a c t	c a a c a g c t g c	a c c g c t g t g g	a c t g g c t g g t	550 wml
273	G--D--T--D	--E--E--L-	-N--S--C--	T--A--V--D	--W--L--V-	289 wml_1
551	551	561	571	581	591	600
551	c c t c g c c g c g	a a g c a g g g c c	g t c g c g a g g c	t g t g a a g c t g	c t t c g c c g g t	600 wml
290	-L--A--A--	K--Q--G--R	--R--E--A-	-V--K--L--	L--R--R--C	306 wml_1
601	601	611	621	631	641	650
601	g c t t g g c g g a	c a g a a g a g g c	a t c a c g t c c g	a g a a c g a a c g	g g a g g t g a g g	650 wml
307	--L--A--D-	-R--R--G--	I--T--S--E	--N--E--R-	-E--V--R--	322 wml_1
651	651	661	671	681	691	700
651	c a g e t c t c c t	c c g a g a c c g a	c c t g g a g a g g	g c c g t g c g c a	a g g c a g c c c t	700 wml
323	Q--L--S--S	--E--T--D-	-L--E--R--	A--V--R--X	--A--A--L-	339 wml_1
701	701	711	721	731	741	750
701	g g t c a t g t a c	t g g a a g t c a	a c c c c a a g a a	g a a g a a g c a g	g t g g c c g t g g	750 wml
340	-V--M--Y--	W--K--L--N	--P--K--K-	-K--K--Q--	V--A--V--A	356 wml_1
751	751	761	771	781	791	800
751	c g g a g c t g c t	g g a g a a t g t c	g g c c a g g t c a	a c g a g c a c g a	t g g a g g g c g c	800 wml

Fig. 3 (Fortsetzung I)

```

357 --E--L--L-- --E--N--V-- G--Q--V--N --E--H--D- -G--G--A-- 372 wml_1
      |         |         |         |         |
      801       811       821       831       841       850
801 cagccaggcc ccgtgcccaa gtccctgcag aagcagaggg ggatgctgga 850 wml
373 Q--P--G--P --V--P--K- -S--L--Q-- K--Q--R--R --M--L--E- 389 wml_1
      |         |         |         |         |
      851       861       871       881       891       900
851 gcgcctggtc agcagcgagt ccaagaacta catcgcgctg gatgactttg 900 wml
390 -R--L--V-- S--S--E--S --K--N--Y- -I--A--L-- D--D--F--V 406 wml_1
      |         |         |         |         |
      901       911       921       931       941       950
901 tggagatcac taagaagtac gccaaaggcg tcatcccccag cagcctgttc 950 wml
407 --E--I--T- -K--K--Y-- A--K--G--V --I--P--S- -S--L--F-- 422 wml_1
      |         |         |         |         |
      951       961       971       981       991       1000
951 ctgcaggacg acgaagatga tgacgagctg gcggggaaga gccctggagg 1000 wml
423 L--Q--D--D --E--D--D- -D--E--L-- A--G--K--S --P--E--D- 439 wml_1
      |         |         |         |         |
      1001      1011      1021      1031      1041      1050
1001 cctgccactg cgtctgaagg tggtaagta cccctgcac gccatcatgg 1050 wml
440 -L--P--L-- R--L--K--V --V--K--Y- -P--L--H-- A--I--M--E 456 wml_1
      |         |         |         |         |
      1051      1061      1071      1081      1091      1100
1051 agatcaaggga gtacctgatt gacatggcct ccagggcagg catgcactgg 1100 wml
457 --I--K--E- -Y--L--I-- D--M--A--S --R--A--G- -M--H--W-- 472 wml_1
      |         |         |         |         |
      1101      1111      1121      1131      1141      1150
1101 ctgtccacca tcatcccccac gcaccacatc aacgcgctca tcttcttctt 1150 wml
473 L--S--T--I --I--P--T- -H--H--I-- N--A--L--I --F--F--F- 489 wml_1
      |         |         |         |         |
      1151      1161      1171      1181      1191      1200
1151 calcatcagc aacctcacc aacgtctctt cgccttcttc atcccgcctgg 1200 wml
490 -I--I--S-- N--L--T--I --D--F--F- -A--F--F-- I--P--L--V 506 wml_1
      |         |         |         |         |
      1201      1211      1221      1231      1241      1250
1201 tcatcttctt cctgtctctt atctccatgg tgatctgcac cctcaagggtg 1250 wml
507 --I--F--Y- -L--S--F-- I--S--M--V --I--C--T- -L--K--V-- 522 wml_1
      |         |         |         |         |
      1251      1261      1271      1281      1291      1300
1251 ttcaggagaca gcaaggcctg ggagaacttc cgcacctca cgcacctgct 1300 wml
523 F--Q--D--S --K--A--W- -E--N--F-- R--T--L--T --D--L--L- 539 wml_1
      |         |         |         |         |
      1301      1311      1321      1331      1341      1350
1301 gctgcgcttc gagcccaacc tggatgtgga gcaggccgag gtttaacttcg 1350 wml
540 -L--R--F-- E--P--N--L --D--V--E- -Q--A--E-- V--N--F--G 556 wml_1
      |         |         |         |         |
      1351      1361      1371      1381      1391      1400
1351 gctggaacca cctggagccc tatgccatt tctgtctctc tgtcttcttc 1400 wml
557 --W--N--H- -L--E--P-- Y--A--H--F --L--L--S- -V--F--F-- 572 wml_1
      |         |         |         |         |
      1401      1411      1421      1431      1441      1450
1401 gtcattcttc ccttccccat cgcagcaag gactgcattc cctgctcgga 1450 wml
573 V--I--F--S --F--P--I- -A--S--K-- D--C--I--P --C--S--E- 589 wml_1
      |         |         |         |         |
      1451      1461      1471      1481      1491      1500
1451 gctggtgtgc atcaccggct tctttaccgt gaccagctac ctgagcctga 1500 wml
590 -L--A--V-- I--T--G--F --F--T--V- -T--S--Y-- L--S--L--S 606 wml_1
      |         |         |         |         |
      1501      1511      1521      1531      1541      1550
1501 gcacccatgc agagccctac acgcgcaggg ccctggccac cgaggtcacc 1550 wml
607 --T--H--A- -E--P--Y-- T--R--R--A --L--A--T- -E--V--T-- 622 wml_1
      |         |         |         |         |
      1551      1561      1571      1581      1591      1600

```

Fig. 3 (Fortsetzung II)

1551	gcccgcctgc	tatcgctgct	gccctccatg	cccttgaatt	ggccctacct	1600	wml
623	A--G--L--L	--S--L--L--	-P--S--M--	P--L--N--W	--P--Y--L--	639	wml_1
1601	1611	1621	1631	1641	1650		
1601	gaaggccttt	ggccagacct	tcatcaccgt	gcctgtcggc	cacctggctg	1650	wml
640	--K--V--L--	G--Q--T--F	--I--T--V--	-P--V--G--	H--L--V--V	656	wml_1
1651	1661	1671	1681	1691	1700		
1651	tcctcaatgt	cagcgtcccg	tgctgtctct	atgtctacct	gctctatctc	1700	wml
657	--L--N--V--	-S--V--P--	C--L--L--Y	--V--Y--L--	-L--Y--L--	672	wml_1
1701	1711	1721	1731	1741	1750		
1701	tccttcggca	tgccacagct	gaggaatttc	aagggcacct	actgctacct	1750	wml
673	--F--R--M--	--A--Q--L--	-R--N--F--	K--G--T--Y	--C--Y--L--	689	wml_1
1751	1761	1771	1781	1791	1800		
1751	tgtgccctac	ctgggtgtgt	tcctgtgtgt	tgagctctcc	gtgggtcatcc	1800	wml
690	-V--P--Y--	L--V--C--F	--M--W--C--	-E--L--S--	V--V--I--L	706	wml_1
1801	1811	1821	1831	1841	1850		
1801	tgctggagtc	caccggcctg	gggtgtctcc	gcgcctccat	cggctacttc	1850	wml
707	--L--E--S--	-T--G--L--	G--L--L--R	--A--S--I--	-G--Y--F--	722	wml_1
1851	1861	1871	1881	1891	1900		
1851	ctcttctctt	ttgccctccc	catcctgggt	gccggcctgg	ccctgggtggg	1900	wml
723	L--F--L--F	--A--L--P--	-I--L--V--	A--G--L--A	--L--V--G--	739	wml_1
1901	1911	1921	1931	1941	1950		
1901	cgtgtgtcag	ttcgcccggt	gggttcacgt	tctggagctc	accaagatcg	1950	wml
740	-V--L--Q--	F--A--R--W	--F--T--S--	-L--E--L--	T--K--I--A	756	wml_1
1951	1961	1971	1981	1991	2000		
1951	cagtcaccgt	ggcggtctgt	agtgtgcccc	tgctgttcgg	ctgggtggacc	2000	wml
757	--V--T--V--	-A--V--C--	S--V--P--L	--L--L--R--	-W--W--T--	772	wml_1
2001	2011	2021	2031	2041	2050		
2001	aaggccagct	tctctgtggt	ggggatgggt	aagtcctctg	cgcggagctc	2050	wml
773	K--A--S--F	--S--V--V--	-G--M--V--	K--S--L--T	--R--S--S--	785	wml_1
2051	2061	2071	2081	2091	2100		
2051	catggccaag	ctcatcctgg	tgtggctcac	ggccatcGTG	CTGTTCTGCT	2100	wml
790	-M--V--K--	L--I--L--V	--W--L--T--	-A--I--V--	L--F--C--W	806	wml_1
2101	2111	2121	2131	2141	2150		
2101	GGTTCTATGT	GTACCGCTCA	GAGGGCATGA	AGGTCTACAA	CTCCACACTG	2150	wml
807	--F--Y--V--	-Y--R--S--	E--G--M--K	--V--Y--N--	-S--T--L--	822	wml_1
2151	2161	2171	2181	2191	2200		
2151	ACCTGSCAGC	AGTATGTTGC	GCTGTGCGGG	CCACGCGCCT	GGAAGGAGAC	2200	wml
823	T--W--Q--Q	--Y--G--A--	-L--C--G--	P--R--A--W	--K--E--T--	839	wml_1
2201	2211	2221	2231	2241	2250		
2201	CAACATGGCG	CGCACCCAGA	TCCTCTGCAG	CCACCTGGAG	GGCCACAGGG	2250	wml
840	-N--M--A--	R--T--Q--I	--L--C--S--	-H--L--E--	G--H--R--V	856	wml_1
2251	2261	2271	2281	2291	2300		
2251	TCACGTGGAC	CGGCCGCTTC	AAGTACGTCC	GCGTGACTGA	CATCGACAAC	2300	wml
857	--T--W--T--	-G--R--F--	K--Y--V--R	--V--T--D--	-I--D--N--	872	wml_1
2301	2311	2321	2331	2341	2350		
2301	AGCGCCGAGT	CTGCCATCAA	CATGCTCCCG	TTCTTCATCG	GCGACTGGAT	2350	wml
873	S--A--E--S	--A--I--N--	-M--L--P--	F--F--I--G	--D--W--M--	889	wml_1

Fig. 3 (Fortsetzung III)

2351	2361	2371	2381	2391	2400	
2351	GCGCTGCCTC	TACGGCGAGG	CCTACCCTGC	CTGCAGCCCT	GGCAACACCT	2400
890	-R--C--L--	Y--G--E--A	--Y--P--A--	-C--S--P--	G--N--T--S	906
						wml wml_1
2401	2411	2421	2431	2441	2450	
2401	CCACGGCCGA	GGAGGAGCTC	TGTGGCCTTA	AGCTGCTGGC	CAAGCACCCC	2450
907	--T--A--E--	-E--E--L--	C--R--L--K	--L--L--A--	-K--H--P--	922
						wml wml_1
2451	2461	2471	2481	2491	2500	
2451	TGCCACATCA	AGAAGTTCGA	CCGCTACAAG	TTTGAGATTA	CCGTGGGCAT	2500
923	C--H--I--K	--K--F--D--	-R--Y--K--	F--E--I--T	--V--G--M--	939
						wml wml_1
2501	2511	2521	2531	2541	2550	
2501	GCCATTTCAGC	AGCGGCGCTG	ACGGCTCGCG	CAGCGCGCAG	GAGGACGACG	2550
940	-P--F--S--	S--G--A--D	--G--S--R--	-S--R--E--	E--D--D--V	956
						wml wml_1
2551	2561	2571	2581	2591	2600	
2551	TCACCAAGGA	CATCGTGCTG	CGGGCCAGCA	GCGAGTTCAA	GAGCGTGCTG	2600
957	--T--K--D--	-I--V--L--	R--A--S--S	--E--F--K--	-S--V--L--	972
						wml wml_1
2601	2611	2621	2631	2641	2650	
2601	CTCAGCCTGC	GCCAGGGCAG	CCTCATCGAG	TTCAGCACCA	TCCTGGAGGG	2650
973	L--S--L--R	--Q--G--S--	-L--I--E--	F--S--T--I	--L--E--G--	989
						wml wml_1
2651	2661	2671	2681	2691	2700	
2651	CCGCCTGGGC	AGCAAGTGGC	CTGTCTTCGA	GCTCAAGGCC	ATCAGCTGCC	2700
990	-R--L--G--	S--K--W--P	--V--F--E--	-L--K--A--	I--S--C--L	1006
						wml wml_1
2701	2711	2721	2731	2741	2750	
2701	TCAACTGCAT	GGCCCAGCTC	TCACCCACCA	GGCGGCACGT	GAAGATCGAG	2750
1007	--N--C--M--	-A--Q--L--	S--P--T--R	--R--H--V--	-K--I--E--	1022
						wml wml_1
2751	2761	2771	2781	2791	2800	
2751	CACGACTGGC	GCAGCACCGT	GCATGGCGCC	GTGAAGTTCC	CCTTCGACTT	2800
1023	H--D--W--R	--S--T--V--	-H--G--A--	V--K--F--A	--F--D--F--	1039
						wml wml_1
2801	2811	2821	2831	2841	2850	
2801	CTTTTCTTC	CCATTCTCTG	CGGCGGCTTG	AGGATGGTCC	GCCACGAGGA	2850
1040	-F--F--F--	P--F--L--S	--A--A--*			1049
						wml wml_1
2851	2861	2871	2881	2891	2900	
2851	GCTCCAGTG	CATGTTGCCA	TGAGGCCTTT	CCCCAGTGTG	CCCCAGCCCC	2900
						wml
2901	2911	2921	2931	2941	2950	
2901	GACAGGCATG	CACCAGTGCC	GCCTGTGCCC	ACGTGTGCAG	ACTGTGGCTG	2950
						wml
2951	2961	2971	2981	2991	3000	
2951	CAGAGACCTT	GCGACCATGT	GTAGATTGCG	TGGACCCCGA	CAAAGGGAAG	3000
						wml
3001	3011	3021	3031	3041	3050	
3001	GCTGCTGTGT	AGCTCTGTCC	ACTCTGAATA	CCAAGTGTGT	TGGGAATTGC	3050
						wml
3051	3061	3071	3081	3091	3100	
3051	ATGCCATCTC	CACCCTGAGC	CTGACCTTTC	TGAGTGACAT	GGGTGTGCCA	3100
						wml
3101	3111	3121	3131	3141	3150	
3101	GGCTAGACTA	GGAGGTTCGG	GTGTCTGGAA	AAGCACTTTA	CAGATGAGAT	3150
						wml
3151	3161	3171	3181	3191	3200	
3151	TCCCTCTCCT	CCCCACCTT	CAAGCACCTT	GTTCCCTCTT	TCTTCTTTT	3200
						wml

Fig. 3 (Fortsetzung IV)

	3201	3211	3221	3231	3241	3250	
3201	GTGTTGGATT	TGTTTAAAAA	CCAAATAAGC	ATCTGTGTAA	CCTCCACAGT	3250	wml
	3251	3261	3271	3281	3291	3300	
3251	AGCATTTCCTT	ATTTGTTTGG	TCACTGCTAC	ACCTTAGCAG	CTCTTCCCCT	3300	wml
	3301	3311	3321	3331	3341	3350	
3301	TTCTTGGGGG	ATGTGCACGG	CAGCTTGAGC	CTGTACCGTG	GTCAAGGCCC	3350	wml
	3351	3361	3371	3381	3391	3400	
3351	GGCCCCATCA	GAGGCTGGGG	GAGGCGGCAC	ATTGGCAGTG	TGTCACTACTG	3400	wml
	3401	3411	3421	3431	3441	3450	
3401	AGCTGGGCAC	CACAGGCTGC	CTCATGACCC	TCCTGTCCAG	CAGGTAGTGG	3450	wml
	3451	3461	3471	3481	3491	3500	
3451	GTGAATGTGT	GAAGGTCTTG	CCTGAATCCA	TCAGGACTTG	GGAAACAGAG	3500	wml
	3501	3511	3521	3531	3541	3550	
3501	AACCTGTGGG	GGGCGGCTGT	GGGGGAGGTC	CCTGCCAGTG	TTAGAAGAG	3550	wml
	3551	3561	3571	3581	3591	3600	
3551	CCTGACTGTG	TTCAGTGCCT	TGGAGCAGAA	AGCCAGGGTC	CTGAGTGGCT	3600	wml
	3601	3611	3621				
3601	GAAATAAAAG	CCTCTGGTGG	AACCTGCA			3628	wml

Fig. 3 (Fortsetzung V)

von	bis		Länge (bp)
1	233	Exon 2	234
234	316	Exon 3	83
317	461	Exon 4	145
462	632	Exon 5	171
633	713	Exon 6	81
714	862	Exon 7	149
863	3471	Exon 8	2609

Fig. 4

